

THESIS / THÈSE

DOCTEUR EN SCIENCES

Etude structurale d'imines et de phthalimides obtenus par mécanosynthèse

Dubois, Jean

Award date:
2017

Awarding institution:
Université de Namur

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.



**UNIVERSITÉ
DE NAMUR**

Université de Namur
Faculté des Sciences
Département Chimie
Laboratoire de Chimie Biologique Structurale
61 Rue de Bruxelles
5000 Namur, Belgique

Etude structurale d'imines et de phtalimides obtenus par mécanosynthèse

Dissertation de Jean Dubois en vue d'obtenir le diplôme universitaire de
Doctorat en Sciences Chimiques

Jury :

Prof. Steve Lanners (Université de Namur)
Prof. Tom Leyssens (Université catholique de Louvain)
Dr. Koen Robeyns (Université catholique de Louvain)
Dr. Nikolay Tumanov (Université de Namur)
Prof. Daniel Vercauteren (Université de Namur, Président)
Prof. Johan Wouters (Université de Namur, Promoteur)

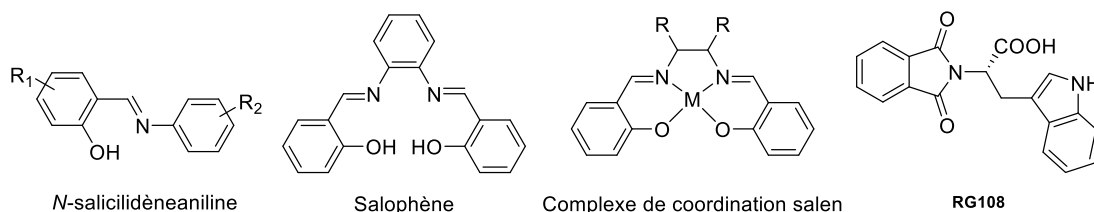
24 Novembre 2017

Résumé français

L'objectif général de cette thèse de doctorat est la mécanosynthèse, par broyage, d'imines, complexes salophènes, de maléimides et phthalimides et leur cristallisation en vue d'une caractérisation structurale poussée. En accord avec les travaux de Zaworokto et son groupe, nous avons évalué la nécessité de coupler le broyage avec le chauffage pour la formation des composés souhaités. Nous avons tenté ensuite de comprendre le phénomène de la synthèse à l'état solide par des analyses structurales de certains composés obtenus.

La mécanochimie est maintenant reconnue comme une approche de synthèse propre et efficace de polymères de coordination, de structures métal-organiques ou de métallos-médicaments. Elle joue un rôle majeur dans le développement d'approche de synthèse chimique sans solvant et a été appliquée avec succès à une variété de transformation organique. Le broyage à sec ou le broyage assisté par liquide (LAG), jouent également un rôle majeur dans la préparation de co-cristaux pharmaceutiques.

Les N-salicylidèneanilines sont des bases de Schiff, et plus précisément des aniles, avec des propriétés photo-et thermo-chromiques à l'état solide qui ouvrent la perspective de nombreuses applications. Les salens et les salophènes sont considérés comme d'excellents ligands tétradentates de métaux de transitions.



Le motif phthalimide est présent dans de nombreux ingrédients pharmaceutiques actifs (API) (potentiel anticancéreux, inhibiteur de l'ADN méthyltransférase (RG108)) et peut être obtenu par broyage d'anhydrides et d'amines.

Nous avons démontré la faisabilité de la formation par broyage d'une série d'anilines, de salophènes et de complexes salophène/zinc. Une série de structures cristallines ponctue nos résultats.

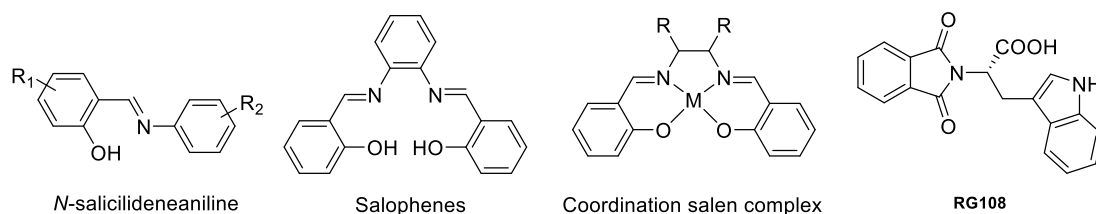
Au cours de notre étude des réactions à l'état solide d'une série d'anilines et d'anhydrides phthaliques, nous avons démontré que le broyage des réactifs suivi du chauffage des solides résultants conduit aux phthalimides correspondants. Une preuve de la formation de ces produits est fournie par une série de structures cristallines. Fait intéressant, les intermédiaires ont également été piégés à l'état solide. Ils ouvrent potentiellement la voie à la formation du phthalimide final, entièrement cyclisé. Cette observation suggère un mécanisme qui pourrait impliquer un intermédiaire co-cristallin et le produit d'addition amide ouvert.

En collaboration avec l'équipe du Professeur Emmerling à Berlin (BAM), nous avons investigué l'avancement d'une réaction mécanochimique in situ. Cette approche a démontré que le broyage d'un anhydride phthalique avec une aniline mène à la formation de l'amide intermédiaire en quelques minutes et que le chauffage de cet amide mène à la formation de l'imide final.

Résumé anglais

The general objective of our doctoral thesis is the mechanosynthesis of imines, salophene complexes, maleimides and phthalimides by grinding and their crystallization in order to provide a strong structural characterization. In agreement with the work of Zaworokto and his group, we evaluated the necessity to couple grinding with heating to form the desired compounds. Then we tried to explain the process of solid state synthesis with structural analysis of certain compounds obtained.

Mechanochemistry is now recognized as a clean and efficient synthesis approach for coordination polymers, metal-organic frameworks or metallodrugs. It plays a major role in the development of solvent-free chemical synthesis approaches and has been applied successfully to a variety of organic transformation. Mechanochemistry, either neat grinding or liquid-assisted grinding (LAG), also plays a major role in preparation of pharmaceutical co-crystals.



Phthalimide scaffold (RG108) is present in many Active Pharmaceutical Ingredient (API) (anti-cancer potential, DNA methyltransferase inhibitor) and can be easily obtained by grinding anhydrides and amines.

The *N*-salicylideneanilines are Schiff bases, and more precisely aniles, with photo- and thermochromic properties in the solid state that open the perspective of many applications.

Salens and salophenes are considered as excellent tetradentate ligands of transition metals.

We demonstrated the feasibility of formation by milling of series of anilines, salophenes and salophene / zinc complexes. A series of crystalline structures confirms our results.

During the study of the solid state reactions of a series of anilines and phthalic anhydrides, we have shown that grinding of the reactants followed by heating of the resulting solids led to the corresponding phthalimides. Evidence for the formation of these products is provided by a series of crystal structures. Interestingly, intermediates were also trapped in the solid state. They potentially allow the formation of the final, fully cyclized, phthalimide. This observation suggests that this mechanism involves a co-crystal intermediate and the open amide adduct.

In collaboration with Professor Emmerling in Berlin (BAM), we investigated the progress of a mechanochemical reaction *in situ*. This approach demonstrated that grinding a phthalic anhydride with aniline leads to the formation of the intermediate amide in a few minutes and that heating of this amide is necessary for the formation of the final imide.

Remerciements

Ce long travail se terminant, je tiens à remercier toutes les personnes qui ont cru en moi, et souvent plus que moi, qui m'ont aidé et soutenu et ceux qui ont contribué à cette thèse effectuée au sein du laboratoire de Chimie Biologique Structurale (CBS) du département de Chimie, issu de la Faculté de Sciences de l'Université de Namur (UNamur).

Pour commencer, je tiens à remercier le Professeur Johan Wouters de m'avoir accueilli, soutenu, motivé pour la réalisation d'une thèse de doctorat. Sa grande disponibilité et ses conseils m'ont particulièrement été précieux.

Je tiens aussi à remercier le Professeur Daniel P. Vercauteren pour son soutien et ses multiples corrections du manuscrit, mais aussi pour ces nombreux et chaleureux moments passés ensemble dans le cadre de l'encadrement des Ingénieurs de gestion.

Pour compléter le jury de cette thèse, je remercie le Professeur Steve Lanners (UNamur), le Professeur Tom Leyssens (UCL), le Docteur Koen Robeyns (UCL) et le Docteur Nikolay Tumanov (UNamur) pour leurs critiques et leurs conseils.

Je remercie l'Université de Namur pour le financement de la thèse couplée à l'assistantat.

Je remercie mes collègues du laboratoire CBS. Merci à Anaëlle, Jenny, Céline, Grégoire, Andrea, Quentin, Thomas pour leur aide, leur gentillesse, mais également pour tous ces gâteaux mangés ensemble !

Un profond merci va à Bernadette Norberg pour son encadrement et la résolution des structures cristallographiques. Ce rôle a été repris par le Docteur Nikolay Tumanov.

Ensuite, je remercie mes collègues de la cellule didactique : Isabelle, Diane, Sarah, Jérémy, Sidney... mais aussi les anciens : mon binôme Bastien, Amory, Nicolas, Rosaria...

Mes remerciements vont aussi à ma famille et belle-famille pour leur compréhension et leur soutien.

Finalement, le plus grand remerciement va à ma femme Bene pour son incommensurable soutien au quotidien dans cette longue épreuve ponctuée d'heureux événements personnels.

Préambule

Afin de faciliter votre cheminement dans ce manuscrit de thèse, voici quelques informations générales.

Numérotation des molécules

Les numéros des molécules proposés dans la thèse suivent une logique se présentant comme suit :

Chaque réactif est numéroté « **CHAPITRE.Numéro** ».

Chaque imine est numéroté « **II.n° amine.n° aldéhyde** » en fonction de l'amine et de l'aldéhyde de départ.

Chaque salophène est numéroté « **II.n° aldéhyde 1.n° aldéhyde 2** » en fonction des aldéhydes de départ.

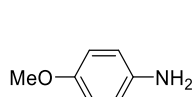
Chaque complexe est numéroté « **II.n° aldéhyde 1.n° aldéhyde 2 + Zn** » en fonction des aldéhydes de départ.

Chaque imide est numéroté « **III.n° anhydride.n° amine** » en fonction de l'anhydride et de l'amine de départ.

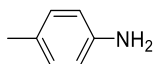
Chaque amide est numéroté « **III.n° anhydride.n° amine + o** » en fonction de l'anhydride et de l'amine de départ.

Voici les numérotations et les noms pour les molécules du Chapitre II :

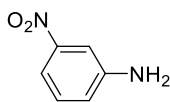
Réactifs :



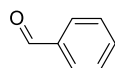
II.1



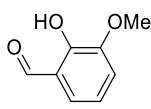
II.2



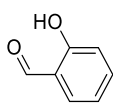
II.3



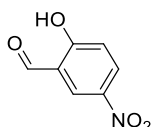
II.4



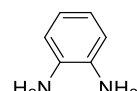
II.5



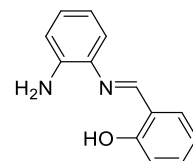
II.6



II.7

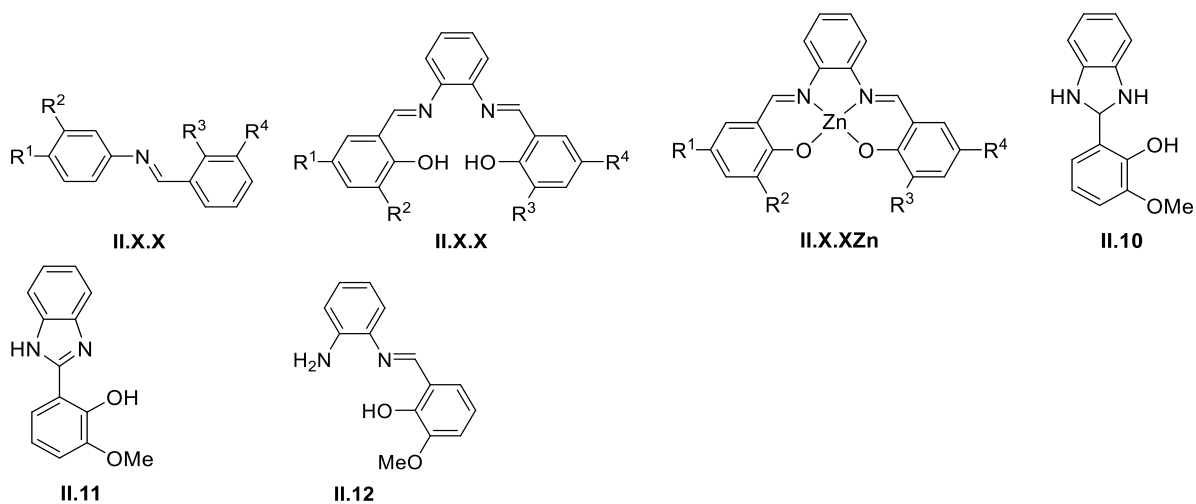


II.8



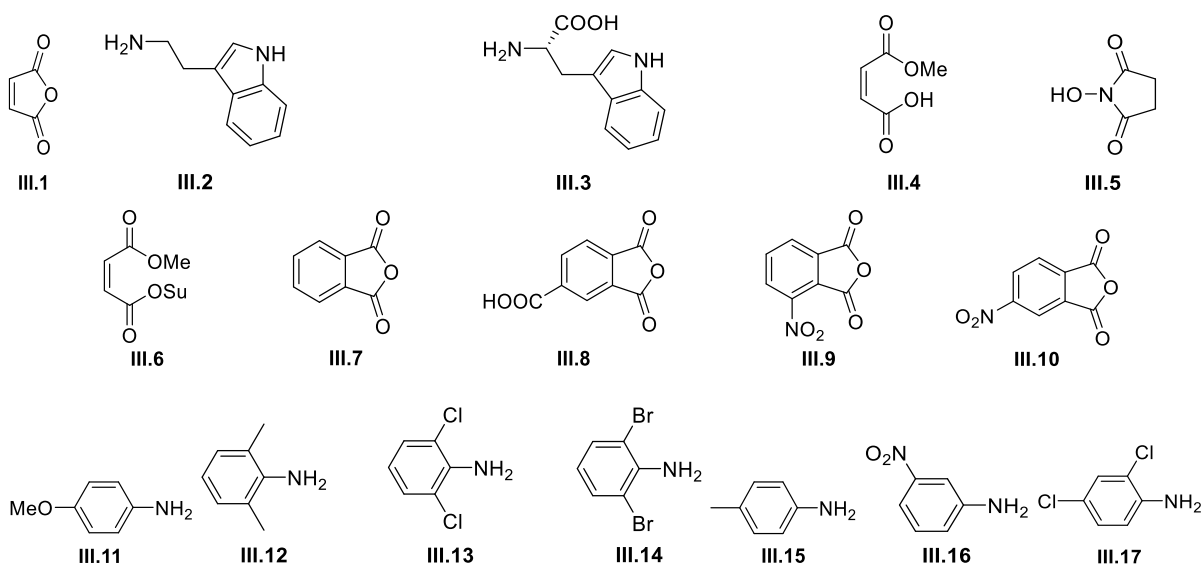
II.9

Produits :

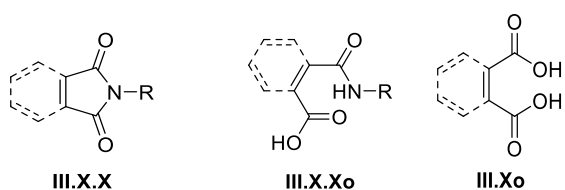


Voici les numérotations et les noms pour les molécules du Chapitre III :

Réactifs :



Produits :



Modes opératoires et analyses structurales

Les modes opératoires généraux sont placés dans les Annexes 8.1. Les analyses ^1H -RMN et ^{13}C -RMN sont systématiquement repris dans les Annexes 8.2.

Pour chacune des structures cristallographiques étudiées dans le manuscrit, nous discuterons de la maille, du facteur de structure R et des principales interactions stabilisant la structure. Nous illustrerons les ponts hydrogène intra- et intermoléculaires et les caractéristiques physiques de ceux-ci seront repris dans des tableaux. Les paramètres complets des structures sont repris dans les Annexes 8.3.

Les fichiers cif de chacune des structures sont à disposition par simple demande au Professeur Wouters à l'adresse suivante : johan.wouters@unamur.be.

Les diffractogrammes de poudre utiles et les spectres de diffraction de poudre simulés à partir des structures cristallines sont illustrés dans les Chapitres 3 et 4.

Articles

Les articles de revues publiés à partir des résultats développés dans ce manuscrit de thèse sont à disposition par simple demande au Professeur Wouters à l'adresse suivante : johan.wouters@unamur.be.

Abréviations :

A	Accepteur de pont hydrogène
ADN	Acide désoxyribonucléique
API	Active pharmaceutical ingredient
BAM	Bundesanstalt für Materialforschung und –prüfung
CES	Calcined eggshells (coquilles d'œufs calcinées)
CSD	Cambridge Structural Database
D	Donneur de pont hydrogène
DABCO	1,4-diazabicyclo (2.2.2) octane
DCC	Dicyclohexylcarbodiimide
DCM	Dichlorométhane
DME	Diméthyléther
DMF	Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DNMT	ADN méthyltransférase
DRX	Diffraction de rayons X
DRXp	Diffraction de rayons X de poudre
EtOAc	Acétate d'éthyle
EtOH	Ethanol
HMDS	Hexaméthylidisilazane
HOAc	Acide acétique
IBX	Acide 2-iodoxybenzoïque
IR	Infra-rouge
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
LAG	Liquid assisted grinding
MeOH	Méthanol
MS	Molecular sieve ou tamis moléculaire
MSB	2-((succinimidooxy)carbonyl)benzoate de méthyle
MW	Microwave / Micro-ondes
OSu	N-oxysuccinimide
ppm	Parts par million

RMN	Résonance magnétique nucléaire
SCXRD	Single crystal X-ray diffraction (diffraction des rayons X de monocristaux)
T	Température
T _{amb}	Température ambiante
T _{fus}	Température de fusion

Table des matières

1	Introduction.....	1
1.1	Historique	1
1.2	Définitions	2
1.3	Etat de la science de la mécano chimie.....	3
1.4	Problématique.....	7
1.4.1	Purification	7
1.4.2	Echelle	8
1.4.3	Consommation d'énergie	8
1.4.4	Compréhension du mécanisme.....	8
1.4.5	Contrôle des paramètres du broyage.....	9
1.5	Imines	10
1.5.1	Définition.....	10
1.5.2	Intérêt.....	11
1.5.3	Synthèse classique.....	14
1.5.4	Synthèse mécano chimique	16
1.6	Maléimides et phtalimides	18
1.6.1	Définition	18
1.6.2	Intérêt.....	18
1.6.3	Synthèse classique.....	19
1.6.4	Synthèse mécano chimique	20
2	Objectifs et stratégie	23
3	Imines et salophènes.....	25
3.1	Imines	25
3.1.1	Synthèse de l'imine II.1.5	26
3.1.2	Synthèse de l'imine II.3.5	30
3.1.3	Synthèse de l'imine II.2.4	34
3.1.4	Synthèses des imines II.2.5 , II.1.4 et II.3.4	35
3.1.5	Conclusions.....	38
3.2	Salophènes et complexes au zinc	39
3.2.1	Ligands symétriques	39
3.2.2	Ligands asymétriques	43
3.2.3	Complexes symétriques	47
3.2.4	Complexes asymétriques.....	52
3.2.5	Réflexion sur la monoimination	56
3.2.6	Conclusions.....	58

4	Maléimides et phtalimides	59
4.1	Maléimides	59
4.1.1	Synthèse du maléimide III.1.2	59
4.1.2	Synthèse du maléimide III.1.3	64
4.1.3	Conclusions.....	65
4.2	Dérivés du RG108	66
4.3	Phtalimides	70
4.3.1	Synthèse à partir de l'anhydride phtalique III.7	71
4.3.2	Synthèse à partir de l'anhydride 4-carboxyphtalique III.8	83
4.3.3	Synthèse à partir de l'anhydride 3-nitrophtalique III.9	90
4.3.4	Synthèse à partir de l'anhydride 4-nitrophtalique III.10	94
4.3.5	Réflexion sur les étapes de formation des phtalimides	103
4.3.6	Conclusions.....	104
5	Conclusions et perspectives	107
5.1	Conclusions.....	107
5.2	Perspectives.....	109
6	Bibliographie.....	111
7	Matériels et méthodes	121
8	Annexes	123
8.1	Modes opératoires	123
8.2	Caractéristiques physiques, analyses ^1H -RMN, ^{13}C -RMN	124
8.3	Détails expérimentaux de la détermination des structures cristallines.....	128
8.4	Etude <i>in situ</i> (BAM).....	139

1 Introduction

1.1 Historique

Depuis l'Antiquité, l'être humain a usé d'ingéniosité et d'inventivité pour améliorer et embellir son environnement de vie. Par l'utilisation d'outils, par la maîtrise du feu, par un sens aigu de l'observation, il a développé un esprit ingénieux. Un bel exemple est l'évolution de la manipulation de l'énergie mécanique pour arriver à la mécanochimie.

L'utilisation première de l'énergie mécanique fut l'emploi de mortier et pilon pour moudre l'alimentation (grains, herbes, feuilles, viandes ...) (Lynch *et al.*, 2005). Par la suite, en y incluant des composants durs (minéraux, argiles ...), il a été possible de produire des poudres à usage cosmétique (peintures murales, maquillage ...) ou comme remèdes thérapeutiques.

Le premier exemple référencé de mécanochimie date du 4^{ème} siècle avant Jésus-Christ (Takacs, 2000). Les grecs broyaient, avec un mortier et un pilon en cuivre, du cinabre (minéral composé de sulfure de mercure) en présence d'acide acétique. Cette réaction d'oxydoréduction permet d'obtenir l'élément natif mercure sous forme liquide (Equation 1.1). Le mortier et le pilon resteront, durant de nombreux siècles, les outils essentiels au traitement mécanique de composés en laboratoire.



Au 19^{ème} siècle, Michael Faraday procède par broyage manuel à la réduction du chlorure d'argent en argent, en présence de zinc, de cuivre, d'étain ou de fer (Faraday, 1820). A la fin du siècle, Carey Lea démontre par ses expériences sur les halogénures métalliques (argent, or, mercure et platine) que le broyage peut mener vers d'autres résultats que les réactions dites thermiques. Les exemples les plus représentatifs sont les décompositions des chlorures d'argent et de mercure pour former de l'argent, du mercure et du dichlore gazeux. Alors que ces réactifs fondent (AgCl) ou subliment (HgCl₂) sous l'action de la chaleur (Takacs, 2004), il conclut que la mécanochimie doit être systématiquement étudiée. Pour ces travaux dans le domaine, Carey Lea est considéré comme le « Père de la mécanochimie ».

Wilhelm Ostwald définit, fin 19^{ème}, la mécanochimie comme une des 4 branches de la chimie, à l'instar de la photochimie, de l'électrochimie et de la thermochimie. Ces branches sont différenciées par le mode d'apport de l'énergie (Balaz, 2008).

Par la suite, la mécanochimie se développe dans le domaine de la chimie organique. En 1893, Ling et Baker présentent une réaction organique sans solvant : la formation d'un co-cristal **I.3** de métadichloroquinol **I.1** avec de la métadichloroquinone **I.2** (Figure 1.1) (Ling *et al.*, 1893). Ces travaux, confirmés par Paul et son groupe en 1984 (Patil *et al.*, 1984), montrent un avantage par rapport à la synthèse en solution menant vers une auto-isomérisation rédox des réactifs.

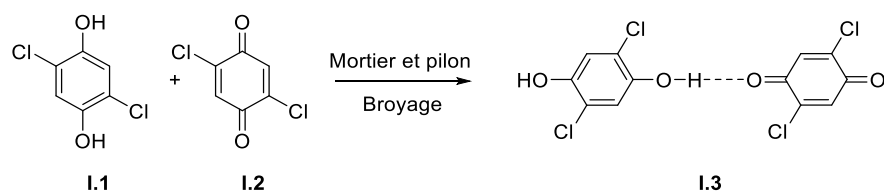


Figure 1.1 : Synthèse du co-cristal **I.3** à l'état solide par broyage du métadichloroquinol **I.1** et de la métadichloroquinone **I.2** (Ling *et al.*, 1893).

Durant les années 1980-1990, il y a un essor concernant la mécanochimie et particulièrement la co-cristallisation par broyage (Patil *et al.*, 1984), (Toda *et al.*, 1987), (Etter *et al.*, 1990), (Caira *et al.*, 1995), (Pedireddi *et al.*, 1996) ...). Toda démontre aussi que certains broyages entre solides suivis du chauffage passent par un état fondu intermédiaire (Rothenberg *et al.*, 2001). Etter et son groupe se sont intéressés à la compréhension de la formation par broyage de liens hydrogène structurant les co-cristaux (Etter *et al.*, 1989). La co-cristallisation par broyage devient, dès lors, une alternative très intéressante par rapport à la cristallisation par méthode d'évaporation. Ces études, additionnées à celles de Caira, marquent le commencement d'une utilisation grandissante de la co-cristallisation par broyage à billes et sans solvant comme méthode de synthèse de co-cristaux de principes actifs pharmaceutiques (Etter *et al.*, 1993).

Un tournant de l'histoire de la mécanochimie sont les résultats de l'équipe de Jones. Ils démontrent, en effet, en 2002 que l'utilisation d'une petite quantité de solvant (généralement une ou 2 gouttes) permet d'accélérer les réactions et/ou la formation de co-cristaux (Shan *et al.*, 2002). La nature du solvant a aussi son influence, comme le prouvent les résultats de Trask *et al.* qui présentent la formation de deux polymorphes différents d'un co-cristal de caféine en fonction de l'utilisation d'un solvant polaire ou apolaire (Trask *et al.*, 2004).

L'étape suivante a consisté en l'usage du broyage avec ou sans solvant dans le cadre de la synthèse organique. Un résumé de l'état de la science est développé dans la section suivante (§ 1.3.). Le domaine de la mécanochimie est très vaste et en pleine expansion comme on peut le voir sur la Figure 1.2 qui reprend le nombre de publications mentionnant la mécanochimie en fonction de l'année de publication (SciFinder, interface web de la Chemical Abstracts Service).

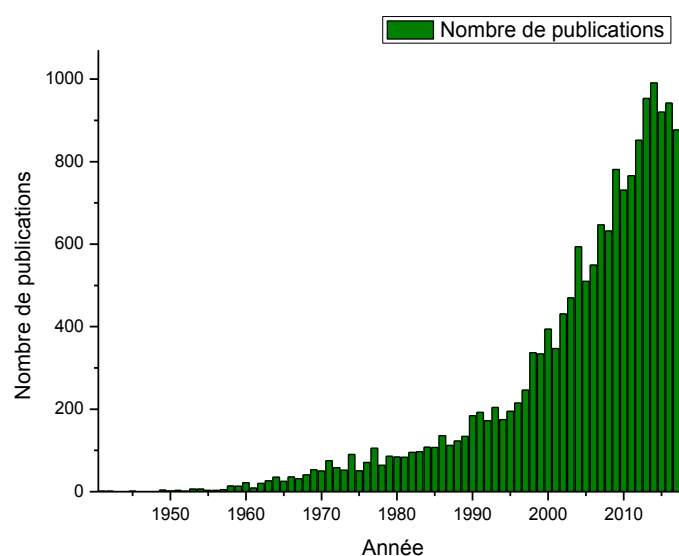


Figure 1.2 : Nombre de publications scientifiques contenant le terme « mechanochemistry » en fonction de l'année de publication (Scifinder 24/09/2017).

1.2 Définitions

Le terme **mécanochimie** est défini par l'Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée (IUPAC) comme « une réaction chimique qui est induite par l'absorption directe de l'énergie mécanique », avec une précision : « le cisaillement, l'élongation et le broyage sont des méthodes typiques pour la génération mécanochimique de sites réactifs, habituellement macroradicaux, dans les chaînes

polymères qui subissent des réactions mécano-chimiques » (McNaught *et al.*, 1997). Cette définition est restreinte au domaine des polymères.

La définition plus fréquemment usitée est « toute réaction induite mécaniquement (par broyage ...) ». C'est l'utilisation d'un matériau dur sur des composants solides dans le but de le briser et de le réduire de taille, et ainsi d'augmenter la surface de contact (James *et al.*, 2012). Cela peut être effectué par un mortier et un pilon ou par des techniques automatiques (broyeur à billes ...).

Le broyage peut aussi s'effectuer en présence d'une phase liquide, que ce soit un des réactifs ou d'un solvant. Comme l'a présenté Jones *et al.*, quelques gouttes de solvant peuvent augmenter drastiquement la vitesse de réaction. Le terme utilisé dans ce cas est le « Liquid Assisted Grinding (LAG) », ou broyage humide. On utilise aussi, dans le même contexte, le terme « kneading » ou pétrissage (Braga *et al.*, 2006; Friščić *et al.*, 2009).

1.3 Etat de la science de la mécano-chimie

Les plus grands développements de la mécano-chimie sont dans le domaine de la chimie inorganique (synthèses d'alliages métalliques, d'oxydes, d'halogénures, de sulfures, de nitrures ou de composites). De nombreux exemples sont repris dans l'article de revue de S. L. James (James *et al.*, 2012).

Un autre domaine intéressant est la formation de co-cristaux à l'état solide, et plus particulièrement, le développement de nouvelles formes de principes actifs pharmaceutiques (ou Active Pharmaceutical Ingredient, API). De nombreux exemples montrent l'efficacité de synthèse de solides cristallins à simple et multi-composants (co-cristaux, sels ...) (James *et al.*, 2012). L'application de la mécano-chimie dans la synthèse et la découverte de nouvelles formes pharmaceutiques ont été présentés dans les travaux de Friscic (Friščić *et al.*, 2006) et le livre de J. Wouters et L. Quéré (Wouters *et al.*, 2012).

Le premier exemple important dans l'industrie pharmaceutique est la co-cristallisation de sulfadimidine avec une variété de co-formeurs : des acides carboxyliques (acide benzoïque, acide anthranilique, acide salicylique et acide acétylsalicylique (aspirine) (Figure 1.3) (Etter *et al.*, 1993).

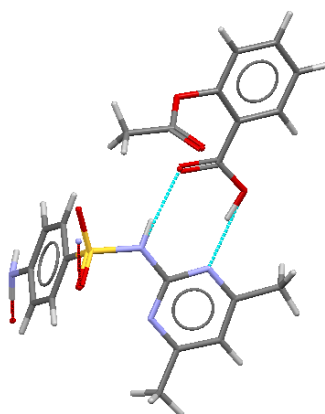


Figure 1.3 : Structure du co-cristal de sulfadimidine avec de l'aspirine (Etter *et al.*, 1993).

Le Laboratoire de Chimie Biologique et Structurale, en collaboration avec le monde de l'industrie pharmaceutique, est actif dans l'étude de co-cristaux de racétames (Wouters *et al.*, 2012). Un exemple parlant est le Piracetam (2-(2-oxopyrrolidin-1-yl) acétamide **1.4**, Figure 1.4a), pour lequel il est montré des possibilités de formation d'une variété de co-cristaux présentant des ponts hydrogène (Figure 1.4b) ou des liaisons de coordination à un cation métallique (Figure 1.4c). Dans ce cas, les co-formeurs

sont des acides organiques (acide gentisique, acide *p*-hydroxybenzoïque, acide tartrique, acide citrique et acide mandélique) et des sels inorganiques. La co-cristallisation par broyage avec des sels de lithium (Li^+) mène à des co-cristaux ioniques, ce qui ouvre la perspective de la formation de co-drogues (l'administration de deux ingrédients (ou plus) co-cristallisés dans une seule forme solide) (Braga *et al.*, 2012; Wouters *et al.*, 2013).

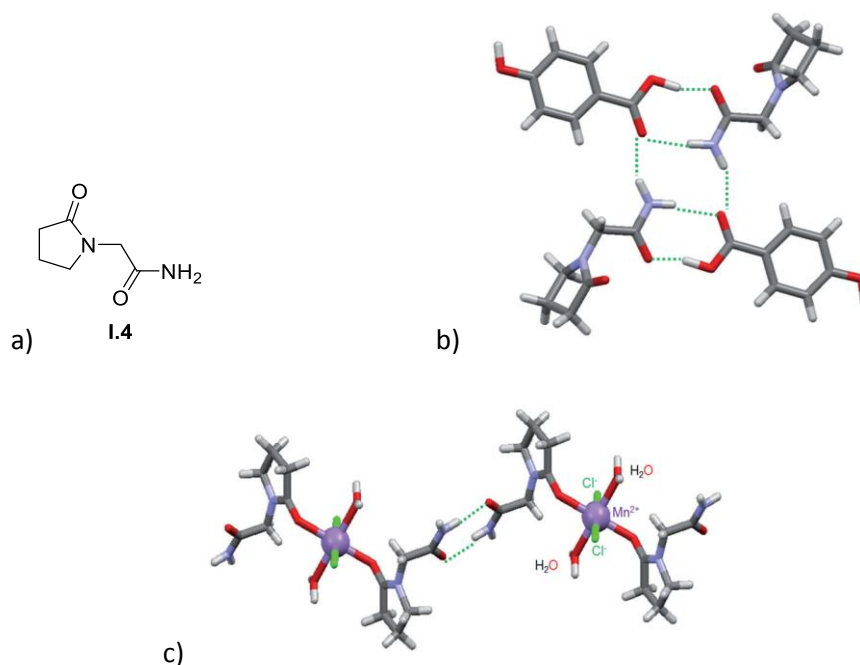


Figure 1.4 : Exemples de co-cristaux pharmaceutiques à base de Piracetam **1.4** : a) Formule de structure simplifiée du Piracetam, b) Structure moléculaire à l'état cristallin du co-cristal 1:1 de piracétam : acide *p*-hydroxybenzoïque stabilisé par des ponts hydrogène entre l'amide et l'acide carboxylique, c) Structure moléculaire à l'état cristallin du co-cristal ionique 1:2 de piracétam : Mn^{2+} stabilisé par des ponts hydrogène entre les amides.

Les acides aminés sont aussi d'excellents co-formeurs pour la synthèse de co-cristaux (Tilborg *et al.*, 2014; Tumanova *et al.*, 2014). Ces co-formeurs forment des co-cristaux zwitterioniques, comme dans le cas du co-cristal L-proline-S-naproxène de rapport 1:1 (Figure 1.5).

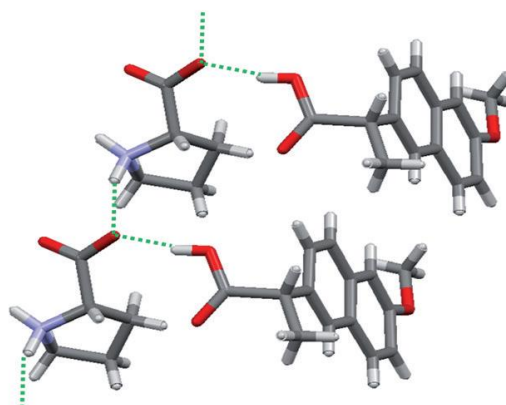


Figure 1.5 : Structure moléculaire à l'état cristallin du co-cristal de rapport 1:1 de la L-proline et du S-naproxène.

Un autre domaine utilisant la mécano-chimie étudié par notre laboratoire est la formation de co-cristaux halogénés aux propriétés thermo- et photochromiques. Un exemple est la synthèse d'un co-cristal de 2-[(E)-[(4-bromophényl)imino]méthyl]-6-méthoxyphénol **1.5** avec le 1,2,4,5-tétrafluoro-3,6-diiodobenzène **1.6** dans un rapport 2:1 (Figure 1.6a). Ce co-cristal rouge-orangé (Figure 1.6b) possède des propriétés thermo- et photochromiques. En plongeant les cristaux dans un récipient rempli d'azote liquide à 77 K, les cristaux changent de couleur pour paraître jaune (Figure 1.6c). Le comportement thermochromique est réversible. En irradiant une pastille de KBr contenant le co-cristal (jaune) à 365 nm pendant 20 minutes, le composé devient rouge (Figure 1.6d). Le traitement à 80 °C pendant 20 minutes permet de revenir à l'état initial (jaune).

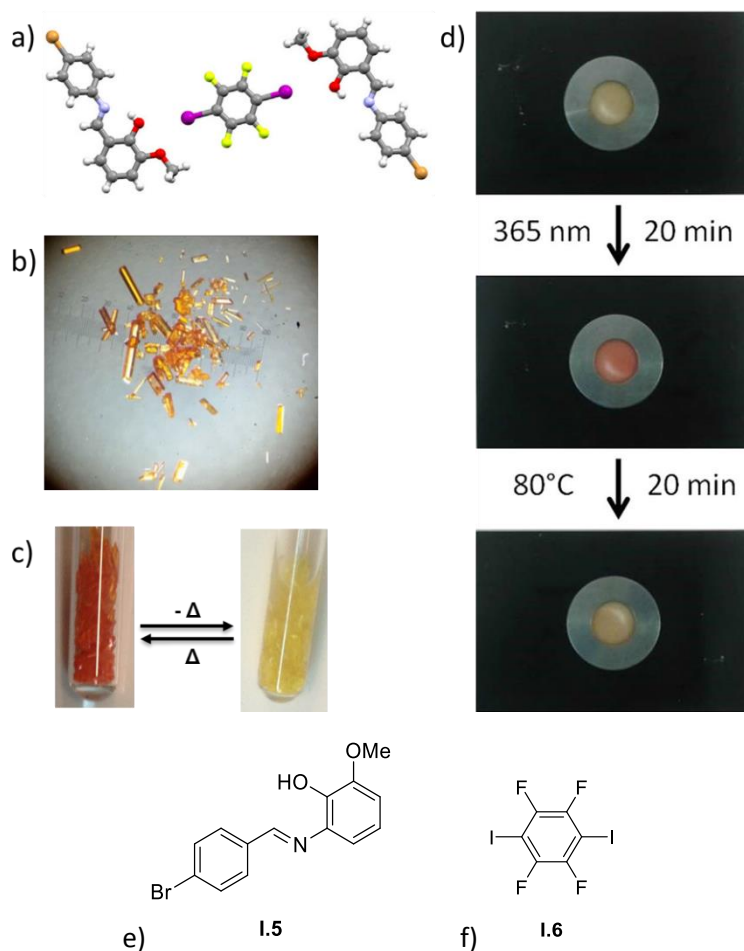
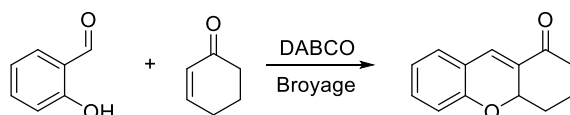


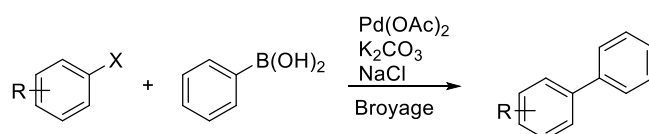
Figure 1.6 : Co-cristal 2:1 2-[(E)-[(4-bromophényl)imino]méthyl]-6-méthoxyphénol **1.5**:1,2,4,5-tétrafluoro-3,6-diiodobenzène **1.6** : a) Structure moléculaire à l'état cristallin, b) Photographie de monocristaux, c) Comparaison visuelle du comportement thermochromique, d) Comparaison visuelle du comportement photochromique (D représente de l'énergie calorifique ; hausse et baisse de la température), e) Formule de structure simplifiée du 2-[(E)-[(4-bromophényl)imino]méthyl]-6-méthoxyphénol **1.5** et f) Formule de structure simplifiée du 1,2,4,5-tétrafluoro-3,6-diiodobenzène **1.6**.

La mécano-chimie s'est aussi généralisée dans les domaines de la chimie organique, de l'organométallique et de la synthèse supramoléculaire, alors que les méthodes de synthèses en phase liquide en ont généralement les faveurs. De nombreux articles résument les dernières avancées (Boldyreva, 2013; James *et al.*, 2013; James *et al.*, 2012; Margetic *et al.*, 2016). Quelques synthèses exemplatives sont présentées ci-dessous (Figure 1.7).

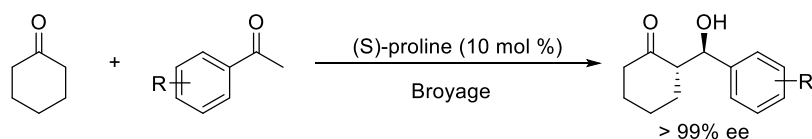
Dans la majorité des synthèses organiques, les réactions se font à plus de deux corps. Dans la réaction domino d'aldolisation d'oxa-Michael (Gérard *et al.*, 2008), la base 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO), présente à 50 % molaire, catalyse la chaîne de réaction. Les réactions catalysées par des métaux de transitions (réaction de Suzuki (Nielsen *et al.*, 2000)) ou par des organocatalyseurs asymétriques (réaction d'aldolisation catalysées par la *L*-proline (Rodríguez *et al.*, 2006)) sont aussi accessibles par broyage sans solvant. Il est également possible d'effectuer des oléfination par mécanochimie (réaction de Wittig (Bailema *et al.*, 2002)). Le broyage permet aussi de synthétiser des macromolécules. La dimérisation de fullerène (Wang *et al.*, 1997; Zhu *et al.*, 2013) et la formation de ligands anioniques supramoléculaires par réactions successives (Cave *et al.*, 2001) illustrent ce type de réactions.



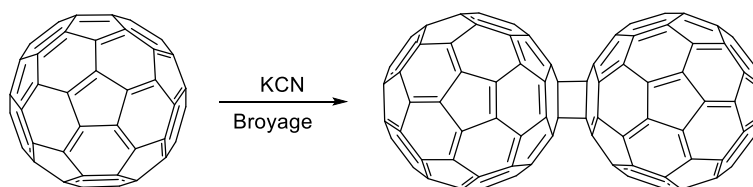
Réaction domino d'aldolisation d'oxa-Michael



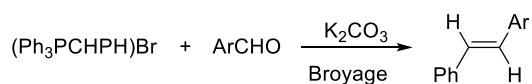
Réaction de Suzuki



Réaction d'aldolisation asymétrique catalysée par la (S)-proline



Dimérisation de fullerène



Réaction de Wittig

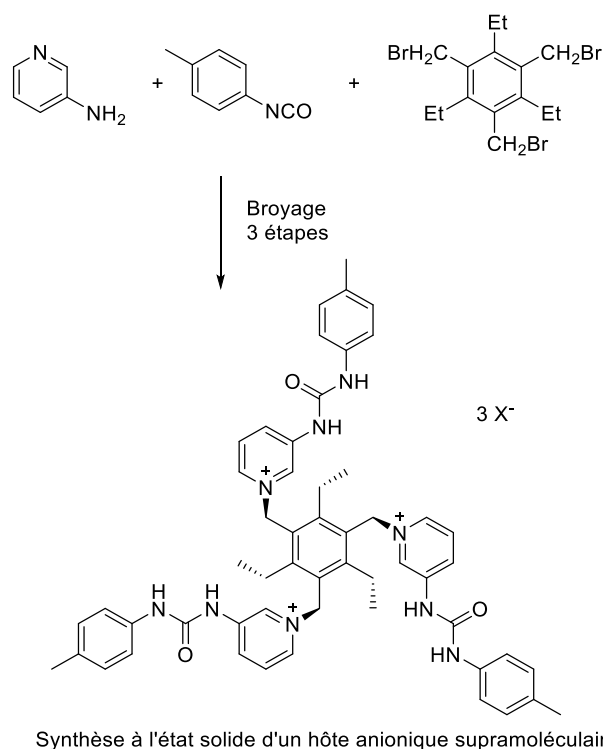


Figure 1.7 : Sélection d'exemples de réactions effectuées par mécanochemie.

Des exemples appliqués à la synthèse d'imines et d'imides sont développés, respectivement, dans les chapitres 1.5.4 et 1.6.4.

1.4 Problématique

Les usages de la mécanochemie sont multiples mais il faut avoir conscience des réels avantages et des limitations qui sont inhérents à cette technique particulière. On peut identifier les points suivants : la purification, la consommation d'énergie, l'échelle (en termes de quantité de produits), la compréhension des mécanismes et le contrôle des paramètres du broyage.

1.4.1 Purification

Les réactions mécanochemiques se déroulent principalement sans solvants, mais dans certains cas, ces derniers sont nécessaires pour la purification du/des produit(s). En effet, il reste régulièrement des réactifs non-consommés, des sous-produits non-volatiles ... pris dans le solide. Les techniques de purifications à l'état solide à l'échelle moléculaire sont difficiles à mettre en application ou ont recours à une utilisation d'un liquide (flottaison...) , il faut recourir à d'autres moyens de purifications, qui utilisent le plus souvent des solvants (recristallisation, extraction par solvant ...). Cette contradiction dans l'esprit de l'économie de solvant doit cependant être relativisée. Il faut étudier la balance entre les pour et contre des situations demandant ou non une purification par solvant. L'utilisation de la mécanochemie est intéressante dans les cas suivants :

- La quantité totale de solvants utilisés est moindre que dans les synthèses classiques ou les solvants utilisés sont moins toxiques.
- La réactivité est spécifique à l'état solide et mène vers des produits différents par rapport aux synthèses en phases liquide et gazeuse.
- La vitesse de réaction, la sélectivité et/ou le nombre d'étapes sont moindres.
- La pureté des produits ne nécessite pas, dans de nombreux cas, de purifications supplémentaires (pas d'impuretés ou négligeables).

1.4.2 Echelle

Les exemples présentés, comme la majorité des synthèses mécano-chimiques, sont à l'échelle de la centaine de milligrammes à quelques grammes. Dans l'optique de l'utilisation à l'échelle industrielle, du kilogramme à la tonne, il faut adapter les modes de broyages car tous les équipements ne sont pas adaptés. Il est peu concevable d'imaginer un vibrobroyeur à l'échelle industrielle. D'autres types de broyeurs sont utilisables dans ces cas-là : broyeur laminaire, broyeur planétaire, broyeur d'agitation... (Balaz *et al.*, 2013). Ces broyeurs peuvent aussi être thermostatés afin de contrôler la température. On peut aussi contrôler la pression et la composition de l'air du broyeur.

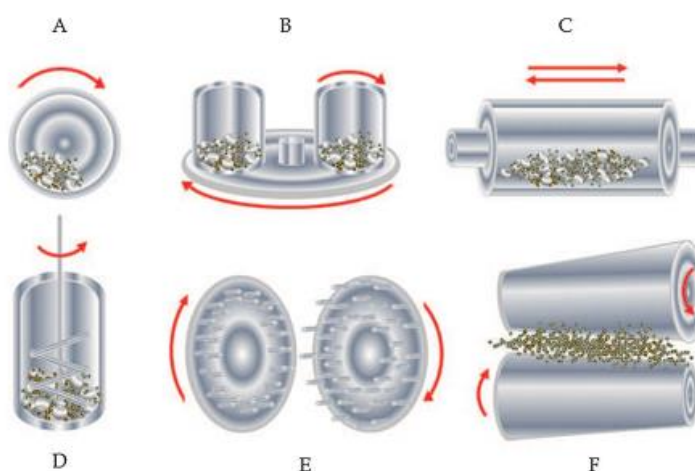


Figure 1.8 : Types de broyeurs automatiques : a) Broyeur à billes, b) Broyeur planétaire, c) Vibrobroyeur, d) Broyeur d'agitation, e) Broyeur à broches, f) Broyeur laminaire (Figure adaptée de (Balaz *et al.*, 2013)).

1.4.3 Consommation d'énergie

La consommation d'énergie d'un appareil de broyage est faible en comparaison à d'autres techniques (Trotzki *et al.*, 2008; Yuan *et al.*, 2010). Le vibrobroyeur de notre laboratoire, Retsch MM400, consomme entre 100 et 150 W pour des temps de réactions allant de quelques minutes à 1 h, ce qui est bien moindre que l'utilisation des micro-ondes, du chauffage classique ou d'un refroidissement (Schneider *et al.*, 2009; Thorwirth *et al.*, 2010; Trotzki *et al.*, 2008).

Même si l'on combine le broyage avec l'utilisation d'un bloc chauffant, l'approche reste une technique peu énergivore. Le fait de chauffer un faible volume de solide par le bloc chauffant permet de focaliser et d'économiser l'énergie par rapport au chauffage d'un volume plus important de solvant.

1.4.4 Compréhension du mécanisme

La compréhension du mécanisme de réaction à l'état solide et sa prédictibilité restent des points non complètement élucidés. La spécificité de l'état solide rend non aisée l'observation *in situ* de l'approche des réactifs les uns envers les autres. Il y a néanmoins plusieurs théories qui sont proposées : la théorie du « hot spot », le modèle magma-plasma et l'approche cristallographique.

La première théorie invoque le fait que les frictions des particules les unes sur les autres causent une très forte élévation de la température en des points localisés (de l'ordre du micromètre). Cette température peut atteindre plus de 1000 °C pendant quelques instants (10^{-3} - 10^{-4} s). Cela provoque des fractures dans le matériau et peut aussi former des produits de décomposition gazeux (Balaz, 2008; Fox, 1975). Le modèle magma-plasma est directement lié au « hot spot ». Les températures élevées forment des zones de plasmas localisées, des espèces activées et des électrons libres (Balaz, 2008). Les

deux premiers modèles sont essentiellement applicables pour les matériaux inorganiques car pour les composés organiques, cela mènerait vers la décomposition des molécules.

Le dernier modèle invoque le passage par des formes co-cristallines. Il peut aussi se subdiviser en 3 sous-catégories (Friščić *et al.*, 2009) : le transport des molécules sur les surfaces *via* une phase gazeuse ou *via* la masse du cristal (Kaupp, 2003; Kuroda *et al.*, 2004; Rastogi *et al.*, 1966), la formation d'une phase eutectique intermédiaire (Chadwick *et al.*, 2007) et la réaction par une phase amorphe (Jayasankar *et al.*, 2006). Ces différentes approches mettent en avant la mise en contact des réactifs et leur état. Les effets physiques avancés sont :

- Le broyage permet de diminuer la taille des particules et par conséquent d'augmenter la surface de contact possible entre les réactifs.
- Il y a un mélange des réactifs tout en forçant le contact entre les particules.
- Des défauts sont créés et cela mène, dans certains cas, vers une amorphisation du/des solide(s).
- Les frictions chauffent localement, mais aussi la masse solide et le bol de broyage.

La définition d'un co-cristal est « une structure cristalline composée d'au moins deux composés, qui peuvent être des atomes, ions et/ou molécules » (Stahly, 2009). Zaworotko et son groupe ont aussi prouvé l'importance de la présence d'une forme co-cristalline dans le processus de synthèses mécano-chimiques (Cheney *et al.*, 2007). Le co-cristal peut servir de motif d'alignement des réactifs, qui seront disposés dans l'espace, proches l'un de l'autre, et dirigés de manière à initier la réactivité. La forme co-cristalline peut être obtenue par des techniques de mécano-chimie (Shan *et al.*, 2002). Les co-cristaux peuvent aussi être formés par un broyage humide (Bis *et al.*, 2006; Trask *et al.*, 2004).

Dans le contexte d'un broyage humide (LAG), on remarque que la réactivité est fortement accélérée. Cela est dû à une solubilisation partielle des réactifs, augmentant sa mobilité (Weyna *et al.*, 2009). Le solvant peut aussi jouer le rôle d'activateur par l'intermédiaire de liaisons (ponts hydrogène ...).

Pour les réactions organiques, où il y a une formation de liaisons covalentes, Rothenberg *et al.* montrent que le mécanisme passe essentiellement par des phases liquides eutectiques (Rothenberg *et al.*, 2001). Dans d'autres cas, il est montré que les matériaux restent à l'état solide (Kaupp *et al.*, 2003). Il reste néanmoins beaucoup d'incompréhensions sur le transfert de densités électroniques à l'état solide.

L'une des grandes difficultés de la technique à l'état solide est l'analyse *in situ*. La nature même du broyage, avec ses mouvements constants, rend difficile les observations en direct. Le développement récent des analyses *in situ* va aider à la compréhension du procédé mécano-chimique (Fischer *et al.*, 2016; Friščić *et al.*, 2013; Gracin *et al.*, 2014; Halasz *et al.*, 2013; Kulla *et al.*, 2017; Zbacnik *et al.*, 2014).

1.4.5 Contrôle des paramètres du broyage

Les paramètres du broyage ont aussi de l'influence sur la faisabilité des réactions. En effet, le type de broyeurs, le type et la taille des billes de broyage, le temps de réaction, la présence ou la nature du solvant doivent être envisagés et/ou étudiés à chaque synthèse.

Dans ce travail, nous allons appliquer la mécano-chimie à deux familles de composés : les imines et les salophènes, d'une part, et les maléimides et phthalimides, d'autre part.

1.5 Imines

La première famille de composés étudiée est l'imine, avec un développement vers les bases de Schiff, les aniles, les salens et les salophènes.

1.5.1 Définition

Le groupe fonctionnel imine est, selon IUPAC : « un composé ayant une structure $RN=CR_2$ ($R = H$, alkyle). Ce sont des analogues aux aldéhydes et cétones, avec un groupement RN lié doublement à un carbone » (McNaught *et al.*, 1997). On peut distinguer plusieurs sous-catégories : l'aldimine et la cétimine (Figure 1.9).

Si le carbone porte un hydrogène et un groupement carboné, on appelle le groupement une aldimine, qui est un analogue structurel à l'aldéhyde. L'aldimine sera primaire si l'azote est lié à un atome d'hydrogène, et secondaire si l'azote est lié à un groupement alkyle.

Si le carbone porte deux groupements carbonés, on appelle le groupement une cétimine, qui est un analogue à la cétone. La cétimine sera primaire si l'azote est lié à un atome d'hydrogène, et secondaire si l'azote est lié à un groupement alkyle (appelée aussi azométhine).

De manière plus spécifique, on appelle base de Schiff toute imine secondaire (Tidwell, 2008). Lorsque le groupement porté par l'azote est un groupe phényle, on appelle le composé une anile.

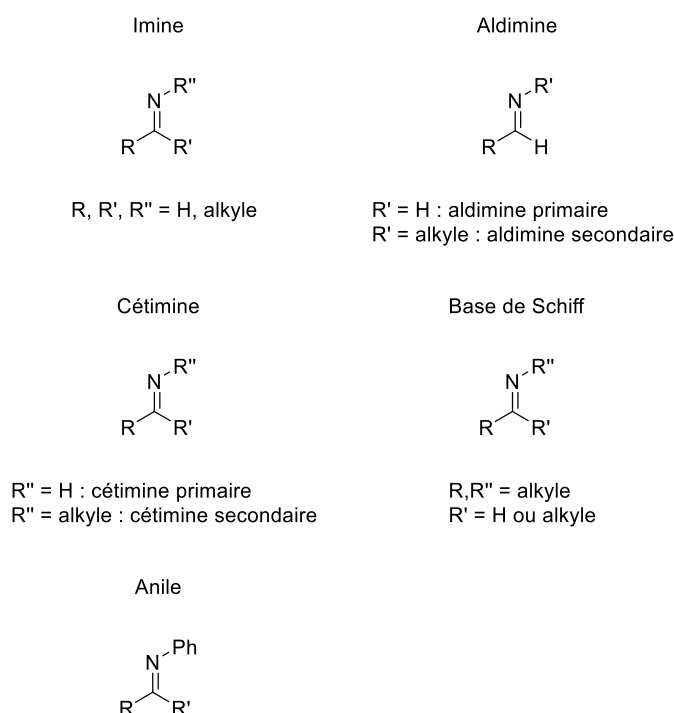


Figure 1.9 : Formule de structures générales d'imine, d'aldimine, de cétimine, d'une base de Schiff et d'anile.

Le salen, contraction de salicylaldéhyde et d'éthylènediamine (ses réactifs formeurs), est un composé diimine. Le salophène est un salen formé à partir de l'*ortho*-phénylènediamine (Figure 1.10) (Vigato *et al.*, 2004). Ces composés ont la propriété de tétracoordonner des métaux de transitions de manière plane. Le salen se retrouve alors sous sa forme anionique, de la base conjuguée S^{2-} .

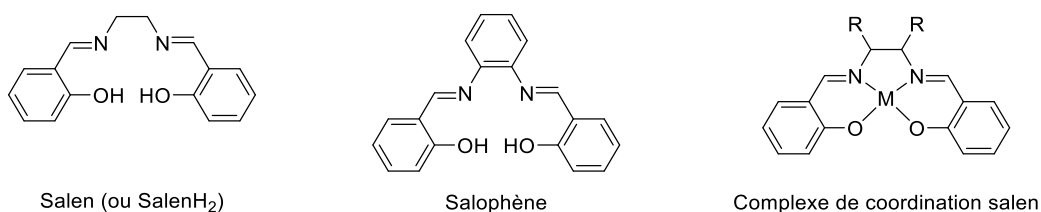


Figure 1.10 : Formule de structure générale simplifiée du salen, du salophène et d'un complexe de coordination salen.

1.5.2 Intérêt

Les *N*-salicylidèneanilines (Figure 1.11a) sont des bases de Schiff, et plus précisément des aniles, avec des propriétés photo- et thermo-chromiques à l'état solide qui ouvrent la perspective de nombreuses applications (Hadjoudis *et al.*, 2004). Ces propriétés proviennent des isomérisations possibles du motif particulier *N*-salicylidène. La forme émol est incolore, la forme *cis*-céto est jaune et l'isomère *trans*-céto est rouge (Figure 1.11b) (Carletta *et al.*, 2017). La tautomérisation céto-émol s'explique par le transfert de proton intramoléculaire possible à l'état solide à haute température (Ogawa *et al.*, 1998). Ces formes peuvent être irradiées ($\lambda = 365$ nm pour la forme émol et $\lambda' = 450$ nm pour la forme *cis*-céto) pour subir une photoisomérisation vers la forme *trans*-céto. (Figure 1.11b).

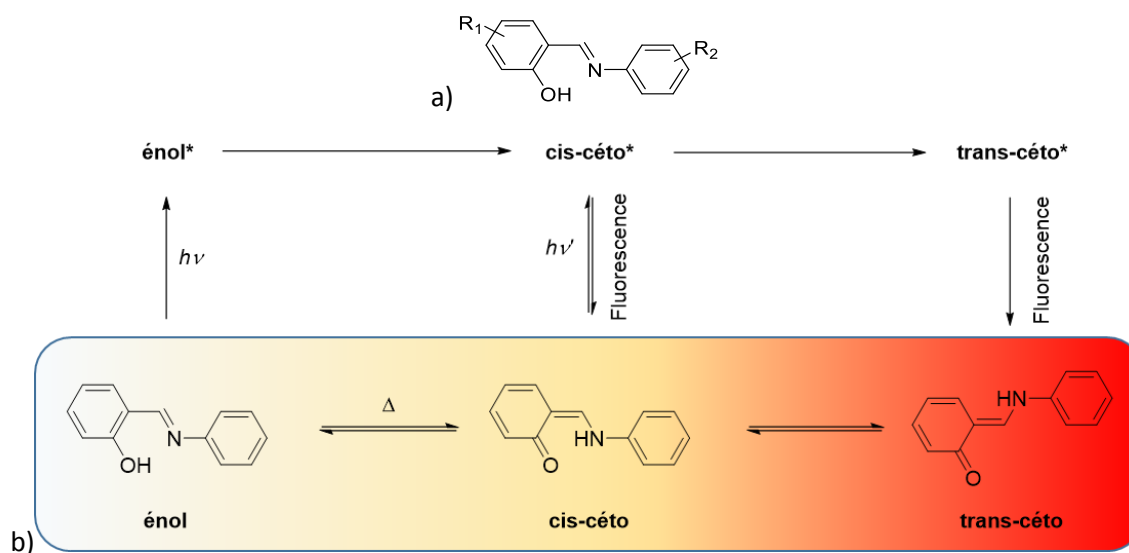


Figure 1.11 : a) Formule de structure simplifiée d'un *N*-salicylidèneaniline, b) Voie générale pour les processus thermiques et photochromiques à l'état fondamental et à l'état excité dans les *N*-salicylidèneanilines. Figure adaptée de (Carletta *et al.*, 2015).

Les salens et les salophènes sont considérés comme d'excellents ligands tétradentates de métaux de transitions (Dalla Cort *et al.*, 2010; Pfeiffer *et al.*, 1933). De par leur nature et leur géométrie, ils permettent des hautes sélectivités et de hauts rendements dans un grand nombre de réactions chimiques catalysées par des unités organométalliques.

Dans les années 1990, les groupes de Jacobsen (Jacobsen *et al.*, 1991) et de Katsuki (Irie *et al.*, 1990) ont développé des complexes chiraux de salen et manganèse qui permirent d'apporter une énantiosélectivité à des réactions d'époxydation d'alcènes (Figure 1.12).

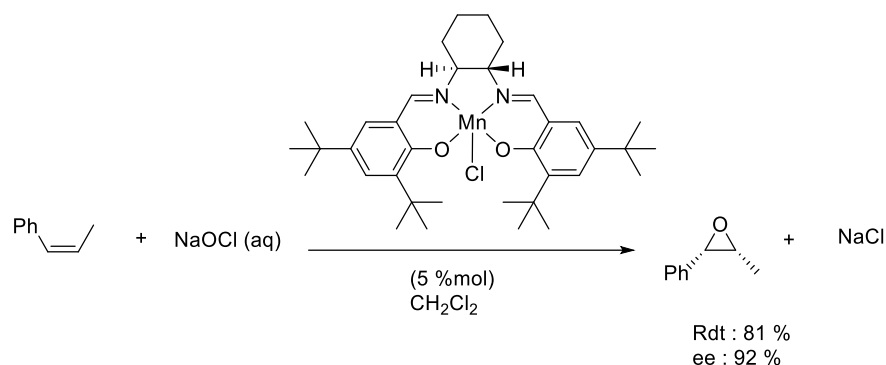


Figure 1.12 : Exemple de réaction d'époxydation énantiosélective d'un alcène catalysée par un complexe salen (Jacobsen *et al.*, 1991).

Les complexes salens et salophènes sont capables de catalyser de nombreuses autres réactions chimiques (Haak *et al.*, 2010). En voici quelques exemples : oxydation d'alcools (Bahramian *et al.*, 2006), réaction de Diels-Alder (Dalla Cort *et al.*, 2005; McGilvra *et al.*, 2004), l'alkylation d'aldéhydes (Maeda *et al.*, 2004), l'oxydation de sulfures en sulfoxydes (Kim *et al.*, 2003) ...

Un autre intérêt des complexes salens et salophènes est leur utilisation dans l'identification et le traitement de cancers. Les complexes avec des lanthanides peuvent lier des sucres et des lipides, dont l'acide lysophosphatidique, qui est un agent mitogène (molécule activant la mitose et la division cellulaire). Cela en fait un marqueur identifiant les pathologies de certains cancers, dont le cancer des ovaires (Alptürk *et al.*, 2006). Le complexe salophène-fer(III) est un potentiel suppresseur de croissance *in vitro* et *in vivo* de lignées cancéreuses liées aux ovaires (Lange *et al.*, 2008). L'EUK178, un complexe salophène/manganèse, est cyto-protecteur dans les cultures des fibroblastes (Doctrow *et al.*, 2002).

Les complexes salophènes/uranyl **1.7** se retrouvent généralement de coordination bipyramidale pentagonale, avec les atomes d'oxygènes en positions apicales (Figure 1.13) (Takao *et al.*, 2007). Le salophène occupe 4 des 5 positions équatoriales, ce qui laisse vacante la cinquième position qui est généralement occupée par une molécule de solvant, ici du diméthylsulfoxyde (DMSO).

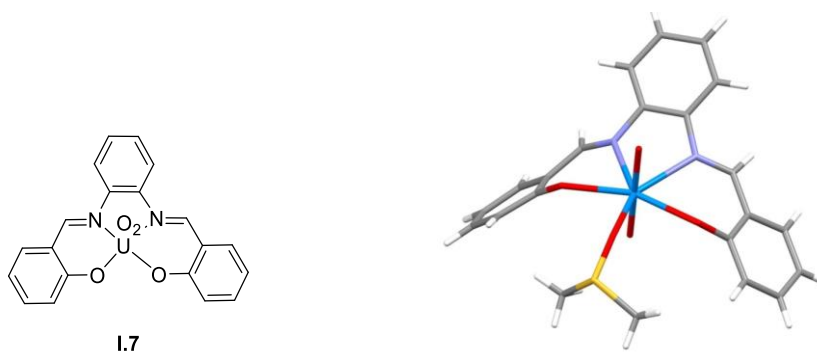


Figure 1.13 : Formule de structure simplifiée du complexe salophène/uranyl **1.7** (gauche) et sa structure cristallographique avec du DMSO (Takao *et al.*, 2007).

L'équipe de recherche de Reinhoudt a démontré l'utilité des complexes salophènes comme récepteurs anioniques (Rudkevich *et al.*, 1992). Les chercheurs ont réussi à cristalliser le récepteur avec du chlorure de tétraéthylammonium. L'ion chlorure vient se placer dans la position vacante (Figure 1.14). La constante d'association, mesurée par conductimétrie, est de $4,0 \cdot 10^2 \text{ M}^{-1}$. En introduisant des groupements en position *ortho*, il est possible d'augmenter l'affinité envers les anions chlorures. Concernant le complexe **1.8**, la constante d'association atteint $1,2 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$. Les mêmes récepteurs

complexent l'anion dihydrogénophosphate (H_2PO_4^-) avec des constantes respectives de $1,4 \cdot 10^4$ et $\geq 5,0 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1}$. Ces résultats initièrent les recherches dans le domaine de reconnaissance d'anions par des structures supramoléculaires comme de nombreux systèmes biologiques. L'étude des interactions non-covalentes dans le cadre des reconnaissances hôte/anion est, en effet, cruciale pour la compréhension des processus biologiques et la conception de modèles environnementaux (Busschaert *et al.*, 2015).

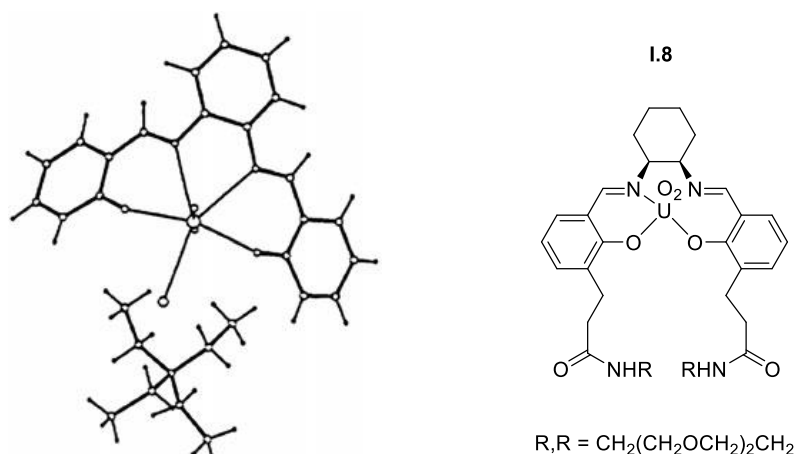


Figure 1.14 : Structure cristallographique d'un complexe salen/ UO_2 avec du chlorure de tétraéthylammonium (gauche) et formule de structure simplifiée du complexe salophène/uranyl **1.8** (Rudkevich *et al.*, 1992).

Si le groupement en position *ortho* est un benzyloxyde **1.9** (Figure 1.15), il y a une implication des noyaux aromatiques. L'acide de Lewis lie l'anion et les systèmes π , riches en électrons, viennent stabiliser le contre-cation par des interactions π -cation et $\text{C-H} \cdots \pi$ (Cametti *et al.*, 2007). Des études à l'état solide ont cependant montré que dans certains cas, seulement un bras aromatique participe à la complexation de l'anion (Cametti *et al.*, 2003; Cametti *et al.*, 2008; Cametti *et al.*, 2010). Les complexes salophène/uranyl asymétriques, avec un système π pauvre en électron en une seule des positions *ortho*, sont, dès lors, des récepteurs à forte affinité aux anions halogènes. La molécule **1.10** (Figure 1.15) possède des constantes d'association, déterminées par titrages UV/vis, de $> 10^6 \text{ M}^{-1}$ (F^-), de $1,4 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$ (Cl^-), de 2090 M^{-1} (Br^-) et de $< 20 \text{ M}^{-1}$ (I^-).

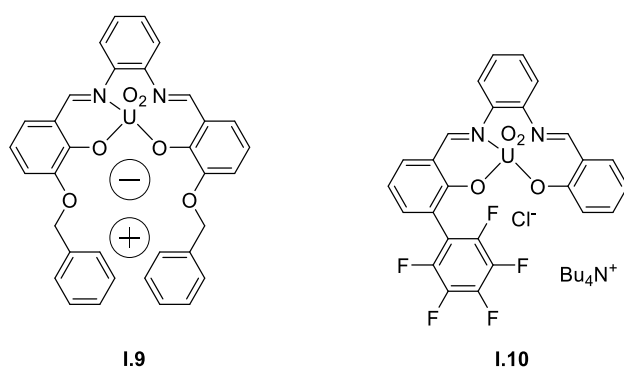


Figure 1.15 : Formule de structure simplifiée du composé **1.9** complexant symboliquement deux entités chargées d'un sel (gauche) et du composé **1.10** complexant du chlorure de tétrabutylammonium (droite).

Au niveau de la structure d'un cristal du complexe **1.10**/ Cl^- (Figure 1.16) (le contre-cation tétrabutylammonium est omis pour une meilleure visualisation des interactions), on remarque un positionnement de l'ion chlorure en position équatoriale par rapport à l'atome d'uranium. Le noyau

pentafluoroaromatique vient se placer à une distance de 3,620 Å du chlorure, ce qui confirme la stabilisation de l'ion par une interaction π -anion (Leoni *et al.*, 2016).

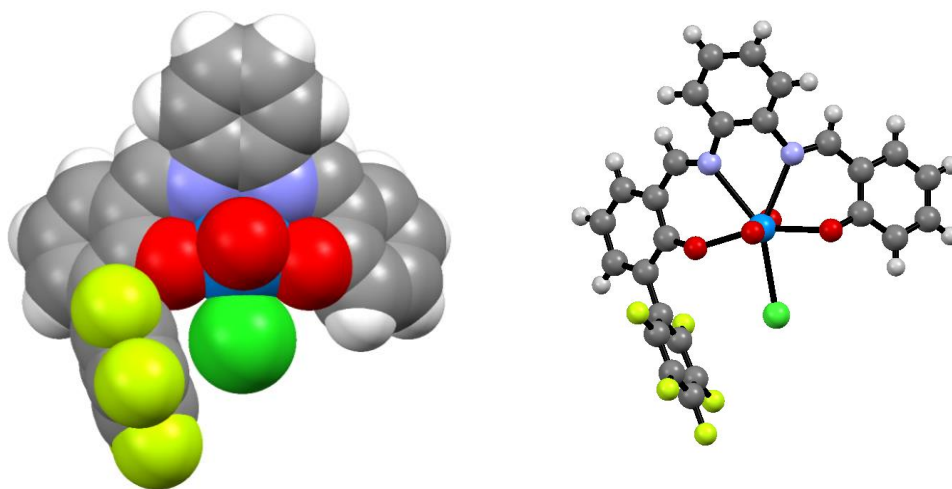


Figure 1.16 : Structure cristallographique d'un cristal du composé **1.10** complexant un ion chlorure (le contre-cation tétrabutylammonium est omis pour une meilleure visualisation des interactions).

Les complexes salophène de zinc ont aussi d'intéressantes propriétés utiles en chimie et biochimie car le zinc est un des métaux les plus abondants dans le monde biologique, ce qui fait que ces complexes sont d'excellents modèles de sites actifs d'enzymes (Vallee *et al.*, 1990). Les salophènes de zinc peuvent aussi être utilisés comme senseurs fluorescents pour la détection d'entités explosives, comme les composés nitro-aromatiques et nitro-alcanes (Germain *et al.*, 2007).

1.5.3 Synthèse classique

La synthèse classique des imines est la condensation d'un aldéhyde ou d'une cétone avec une amine primaire en conditions acide, basique ou neutre (Figure 1.17) (Sollenberger *et al.*, 2010). Cette synthèse, en solution, est bien connue et permet, dans la plupart des cas, une formation (quasi)quantitative de l'imine.

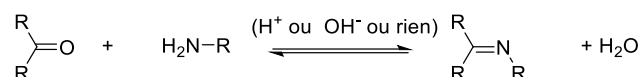


Figure 1.17 : Schéma réactionnel de la formation d'un imine par condensation entre une cétone ou un aldéhyde et une amine primaire.

Le mécanisme complet de la formation d'un imine à partir d'une amine et d'un aldéhyde ou d'une cétone est présenté à la Figure 1.18. La première étape consiste en une attaque nucléophile sur le carbone du carbonyle. L'ion alcoolate résultant forme, par prototropie, forme une entité neutre tétraédrique hémiaminal. Cette forme intermédiaire, par la perte d'un ion hydroxyle, aidé par la poussée du doublet électronique de l'azote, mène à l'ion iminium. En perdant un proton, l'ion iminium forme l'imine finale. Or, cette réaction est réversible. Les imines sont donc sensibles à l'hydrolyse, ce qui les rend, dans la plupart du temps, difficile à isoler. En évacuant l'eau en cours de réaction, on peut alors isoler l'imine.

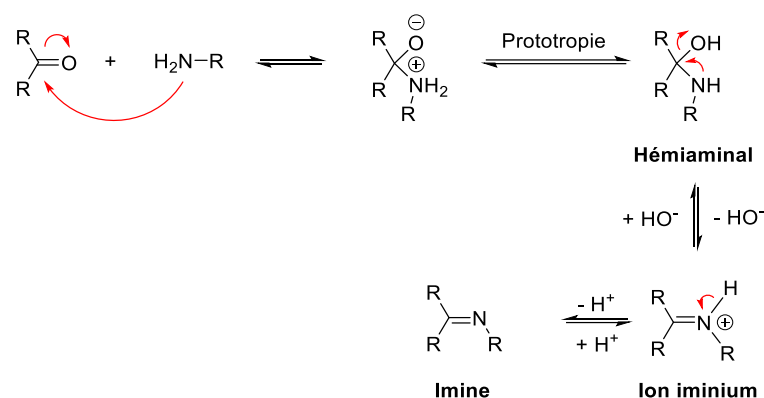


Figure 1.18 : Schéma réactionnel du mécanisme de la formation d'une imine à partir d'une amine et d'un aldéhyde ou d'une cétone.

Une autre manière de former une imine est l'oxydation de l'amine correspondante. Nicolaou *et al.* présentent l'oxydation de la *N*-benzyl-4-méthoxybenzylamine **I.11** avec 1,1 équivalents d'acide 2-iodoxybenzoïque (IBX) **I.12** dans le DMSO pendant 30 minutes à 45 °C (Figure 1.19). Il isole ainsi, après purification, 95 % d'un mélange de 2 imines isomères **I.13** et **I.14** (Nicolaou *et al.*, 2003).

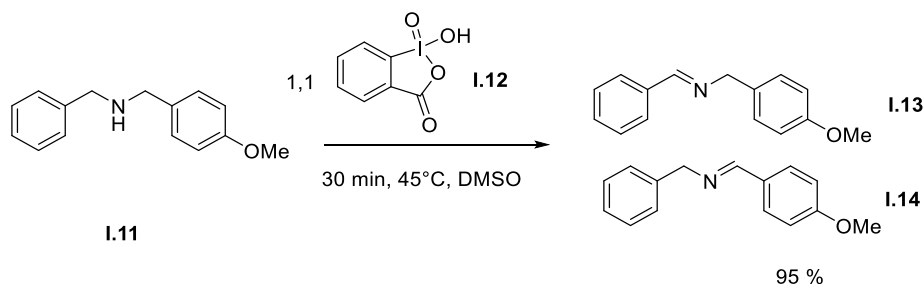


Figure 1.19 : Schéma réactionnel de l'oxydation de l'amine **I.11** par du IBX (Nicolaou *et al.*, 2003).

Taylor et son groupe montrent la formation d'imines par la réaction entre un alcool et une amine en condition oxydante (Blackburn *et al.*, 2001). La réaction entre l'alcool benzylique **I.15** et la benzylamine **I.16** avec 10 équivalents d'oxyde de manganèse (IV) (MnO₂) mène, après 24-48 h, à la formation de l'imine **I.17** avec un rendement de > 95 % (Figure 1.20).

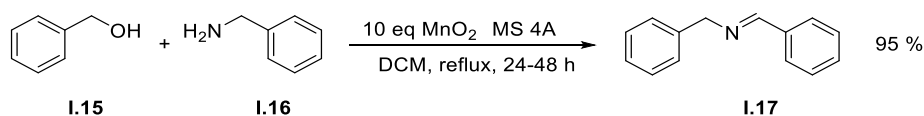


Figure 1.20 : Schéma réactionnel de la formation de l'imine **I.17** en condition oxydante (MnO₂) (Blackburn *et al.*, 2001).

Le lecteur désirant approfondir le sujet trouvera d'autres exemples de réactivité dans la littérature, par exemple : *Org. Lett.*, **2014**, 16, 3428-3431. / *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 2877-2879. / *Org. Lett.*, **2013**, 15, 2704-2707 / *Synlett*, **2014**, 25, 1611-1615 / *Org. Lett.*, **2016**, 18, 184-187 / *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 2541-2543.

Les ligands salens et salophènes, étant des diimines, sont généralement synthétisés à partir de la diamine correspondante et d'aldéhydes. Par exemple, James et ses collaborateurs synthétisent le salen **I.20** à partir du 1,2-diaminoéthane **I.19** avec 2 équivalents de salicylaldéhyde **I.18** dans le méthanol en reflux pendant 1 h (Figure 1.21) (Ferguson *et al.*, 2014).

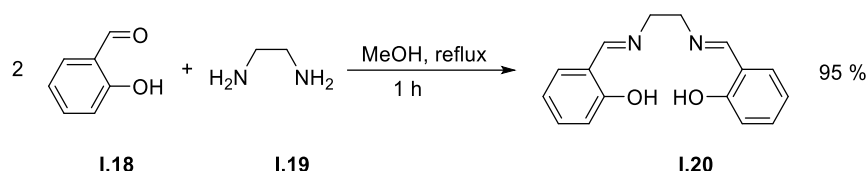


Figure 1.21 : Schéma réactionnel de la synthèse en solution du salen **1.20** (Ferguson et al., 2014).

Dans la même publication, ils synthétisent le complexe au zinc **1.21** en faisant réagir le ligand **1.20** avec 1 équivalent d'acétate de zinc dihydraté dans de l'éthanol à reflux pendant 1 h, avec un rendement de 85 % (Figure 1.22).

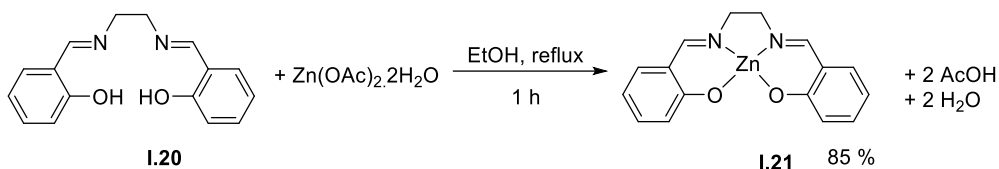


Figure 1.22 : Schéma réactionnel de la synthèse en solution du complexe **1.21** (Ferguson et al., 2014).

La synthèse de complexes asymétriques doit être effectuée en 2 étapes. L'équipe de Dalla Cort développe une série de ligands de complexes salophènes en solution (Figure 1.23) (Leoni et al., 2016). La réaction de la monoimine **1.22** avec le 3-perfluorobenzylsalicylaldéhyde **1.23**, en présence de 1,2 équivalents d'acétate d'uranyl dihydraté, dans le méthanol, donne, après purification sur silice, le complexe **1.24** avec un rendement de 52 %.

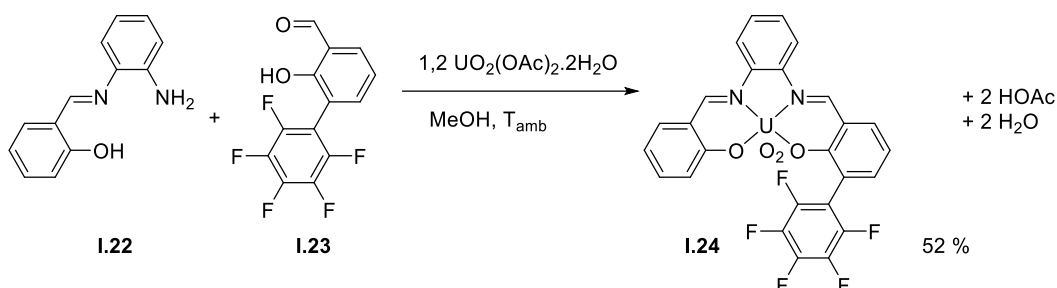


Figure 1.23 : Schéma réactionnel de la synthèse du complexe **1.24** (Blackburn et al., 2001).

1.5.4 Synthèse mécano-chimique

Les synthèses de bases de Schiff, de salens et salophènes sont possibles par broyage par mécano-chimie, avec ou sans assistance d'un solvant, comme l'illustrent les exemples suivants.

L'équipe de Kaupp et Toda a étudié la réactivité, à l'état solide, des anilines avec des aldéhydes (Schmeyers et al., 1998). Le broyage de quantités équimolaires de *p*-méthoxyaniline **1.25** avec du *p*-nitrobenzaldéhyde **1.26** dans un broyeur à billes, à une fréquence de 30 Hz pendant 30 minutes, mène à la synthèse quantitative de l'imine **1.27** (Figure 1.24).

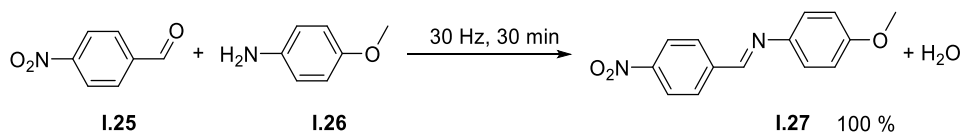


Figure 1.24 : Schéma réactionnel de la mécanosynthèse de l'imine **1.27** (Schmeyers et al., 1998).

L'oxydation d'une amine en imine à l'état solide a été réalisée par Mal et ses collaborateurs (Achar *et al.*, 2014). Le broyage pendant 15 minutes à 21 Hz du *N*-3-bromobenzyl-1-benzylamine **I.28** avec 1,1 équivalents d'acide 2-iodoxybenzoïque (IBX) **I.12** produit du *N*-(3-bromobenzylidène)-1-phénylméthanamine **I.29** avec un rendement de 99 % (Figure 1.25).

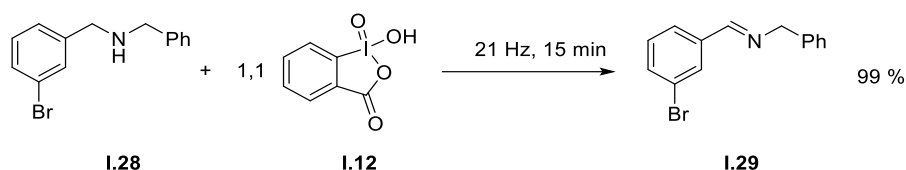


Figure 1.25 : Schéma réactionnel de la mécanosynthèse de l'imine **I.29** (Achar *et al.*, 2014).

Les ligands salens et salophènes sont synthétisés à partir de benzaldéhydes et de diamines. James et son groupe ont développé des conditions de réaction permettant la synthèse rapide et quasi quantitative, ne demandant pas de purifications, d'une série de ligands et de complexes (Ferguson *et al.*, 2014). Le premier exemple est le broyage de 1,2-diaminoéthane **I.31** avec 2 équivalents de salicylaldéhyde **I.30** pendant 30 min à 25 Hz pour former le ligand **I.32** (Figure 1.26). Le deuxième exemple est la synthèse de ligand de Jacobsen **I.35**. La réaction entre le trans-1,2-diaminocyclohexane **I.34** et 2 équivalents de 2,4-ditertbutylsalicylaldéhyde **I.33** requiert la présence de 1,75 équivalents de méthanol pour former le ligand **I.35** avec un rendement de 77 % (Figure 1.26). Le troisième exemple est la formation du salophène **I.37** à partir du 1,2-phénylènediamine **I.36** et de 2 équivalents de salicylaldéhyde **I.30** par un broyage de 60 minutes à 25 Hz pour un rendement de 90 % (Figure 1.26).

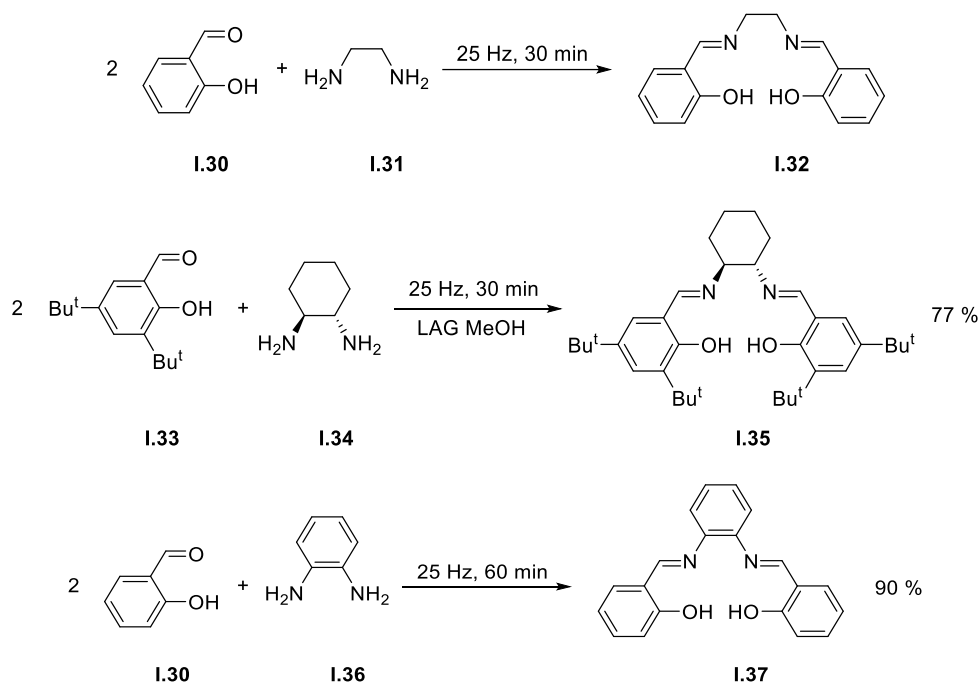


Figure 1.26 : Schémas réactionnels de mécanosynthèses de ligands salens et salophènes (Ferguson *et al.*, 2014).

Dans le même article, James et ses collaborateurs ont montré la possibilité de synthétiser des complexes salens de zinc, nickel et cuivre en condition « one-pot », en une et deux étapes. Après la formation du ligand **I.32** (LH₂) dans les conditions décrites ci-dessus, l'oxyde de zinc II (ZnO) est rajouté dans le broyeur avec 1,1 équivalents de méthanol et le broyage est continué pendant 30 minutes à 25 Hz pour un rendement de 96 % en composé **I.38** (Figure 1.27). Cette synthèse peut aussi être effectuée

en une seule étape par l'ajout de tous les réactifs précités en une seule fois pour un rendement similaire 94 %.

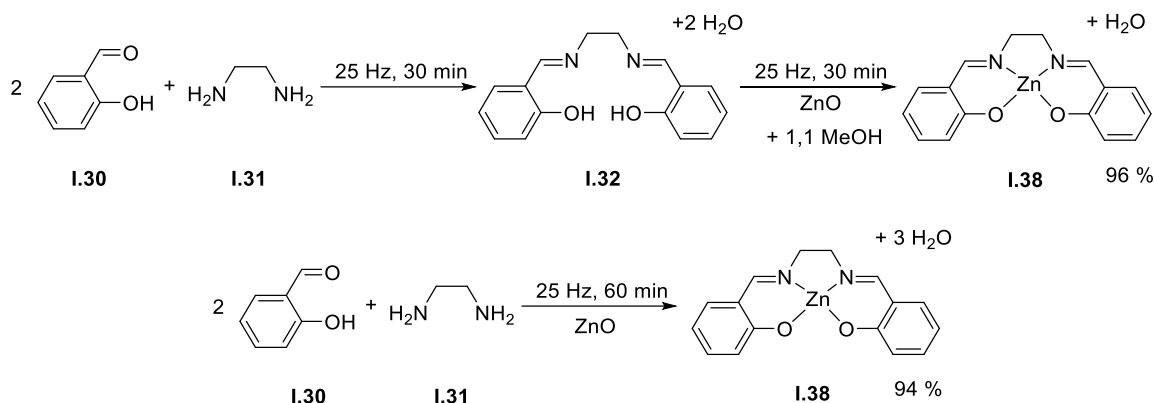


Figure 1.27 : Schémas réactionnels de la mécanosynthèse « One pot » du complexe **1.38** en 2 et 1 étape(s) (Ferguson *et al.*, 2014).

1.6 Maléimides et phtalimides

1.6.1 Définition

Le groupement imide est, selon IUPAC : « un dérivé diacyl d'azote ou d'amine primaire et spécialement les composés cycliques dérivés de diacides » (McNaught *et al.*, 1997) (Figure 1.28). Lorsque le groupement R' est un hydrogène, on mentionne le groupement comme un amide secondaire (Orchin *et al.*, 2005). Le maléimide est un imide cyclique dérivé de l'acide maléique (Figure 1.28). Le phtalimide est un imide cyclique dérivé de l'anhydride phtalique (Figure 1.28).

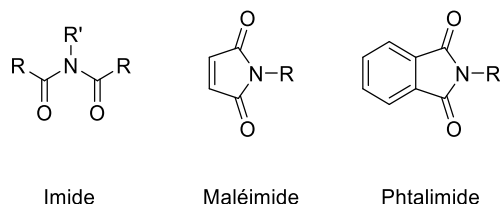


Figure 1.28 : Formule de structure simplifiée d'un imide, d'un maléimide et d'un phtalimide.

1.6.2 Intérêt

L'intérêt principal recherché dans notre travail de thèse est la synthèse de molécules à potentiel pharmaceutique. Les analogues phtalimides ont de nombreuses applications dans le domaine médical. Ils ont des propriétés d'anti-convulsif, d'anti-inflammatoire, d'analgésique, d'hypolipidimique, de modulateur immunologique et d'anti-cancéreux (Sharma *et al.*, 2010).

Le représentant le plus étudié est la molécule **RG108** (*N*-phtaloyl-tryptophane Figure 1.29). Ce composé est un inhibiteur non-nucléosidique des ADN méthyltransférases (DNMT) (Gillet *et al.*, 2012; Rondelet *et al.*, 2016). Cependant, son activité de déméthylation est controversée. De nouveaux analogues ont été développés par pharmacomodulation du RG108 pour augmenter l'affinité envers les DNMT. En 2005, des dérivés maléimides sont identifiés et étudiés (**RG108-1**; Figure 1.29) (Brueckner *et al.*, 2005; Suzuki *et al.*, 2010). Ceux-ci présentent de meilleures inhibitions (Rondelet, 2016; Rondelet *et al.*, 2017).

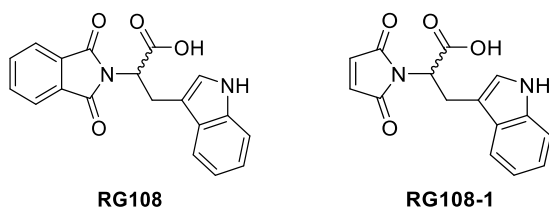


Figure 1.29 : Formule de structure simplifiée du RG108 et RG108-1.

1.6.3 Synthèse classique

Il existe différentes manières pour synthétiser des imides. Certains exemples sont développés ci-dessous.

On peut partir de l'anhydride correspondant. Par exemple, de Oliveira *et al.* font réagir l'anhydride phtalique **I.39** avec de la benzylamine **I.40**, dans de l'acide acétique à reflux pendant 3 h, pour obtenir l'imide **I.41** avec un rendement de 96 % (Figure 1.30) (de Oliveira *et al.*, 2011). Il est aussi possible de synthétiser l'imide **I.41** en catalyse basique ; Maity *et al.* font la réaction entre l'anhydride phtalique **I.39** et la benzylamine **I.40**, avec de la triéthylamine, dans du toluène, en utilisant un appareillage Dean-Stark Figure 1.30. Les auteurs obtiennent, après 36 h, l'imide **I.41** avec un rendement de 96 % (Maity *et al.*, 2014).

La même réaction peut être effectuée par micro-ondes. Vidal *et al.* réalisent par micro-ondes la synthèse de l'imide **I.41** en 5 minutes, en avec un rendement, après purification, de 90 % (Figure 1.30) (Vidal *et al.*, 2000). Cette réaction se fait sans solvant.

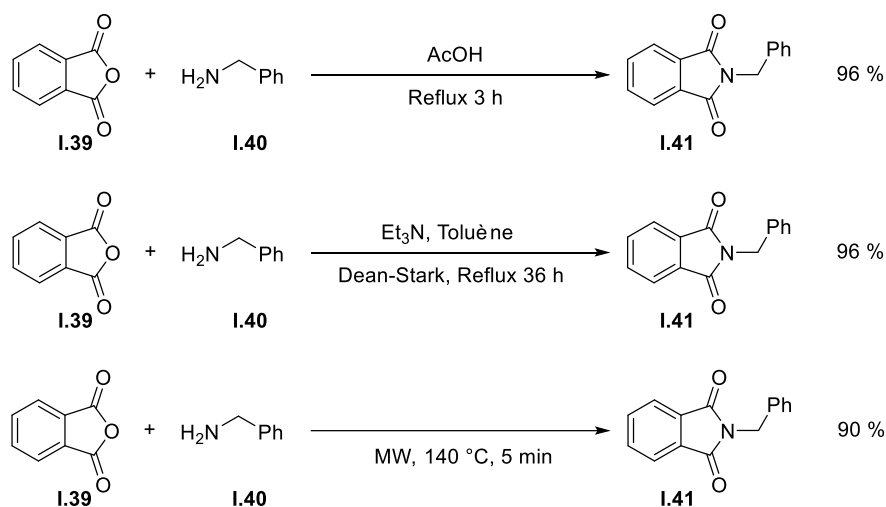


Figure 1.30 : Schémas réactionnels de la synthèse de l'imide **I.41** à partir de l'anhydride phtalique (de Oliveira *et al.*, 2011; Maity *et al.*, 2014; Vidal *et al.*, 2000).

Une autre voie de synthèse, dérivée de la réaction de Gabriel, présentée dans l'exemple suivant par Cho *et al.*, met en réaction le phtalimide **I.42** avec le chlorure de benzyle **I.43**, en condition basique (K_2CO_3) pendant 8 h à température ambiante dans du diméthylformamide, pour un rendement de 98 % en phtalimide **I.44** (Figure 1.31) (Cho *et al.*, 1999). Un autre synthèse par micro-ondes, proposée par Escudero *et al.*, fait réagir l'amide **I.42** avec du bromobutane, en présence de carbonate de césium (Cs_2CO_3), pendant 10 minutes à 70 °C dans du DMF pour un rendement isolé de 99 % du phtalimide **I.45** (Escudero *et al.*, 2011) (Figure 1.31).

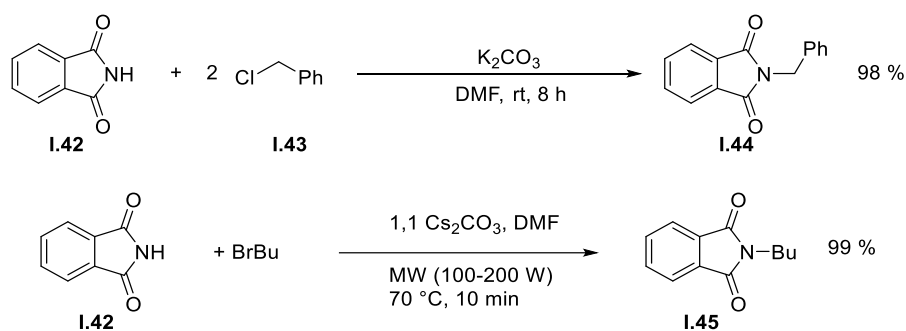


Figure 1.31 : Schémas réactionnels de la synthèse d'imides à partir du phthalimide **1.42** (Cho et al., 1999; Escudero et al., 2011).

Casimir *et al.* proposent une autre voie de synthèse de phthalimides (Casimir *et al.*, 2002). Ils font réagir du 2-((succinimidooxy)carbonyl)benzoate de méthyle (MSB **1.46**) avec du tryptophane **1.47**, en condition basique, pendant 3 h à température ambiante, pour un rendement de 100 % de l'imide RG108 (Figure 1.32).

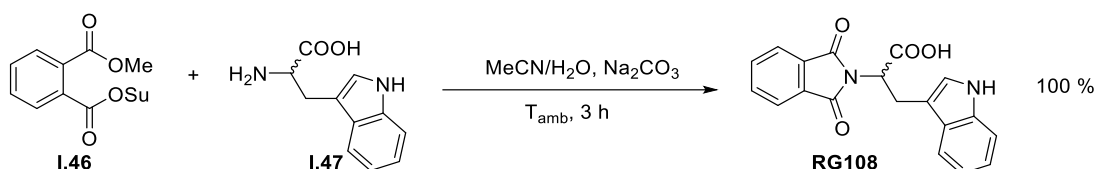


Figure 1.32 : Schéma réactionnel de la synthèse en solution du RG108 (Casimir et al., 2002).

1.6.4 Synthèse mécano-chimique

Les synthèses de phthalimides et maléimides à l'état solide ne sont pas légion. Ce domaine reste à investiguer.

Kaupp *et al.* développent une synthèse quantitative du phthalimide **1.49** à partir de l'anhydride phthalique **1.39** et de la *p*-toluidine **1.48** en 1 h dans un broyeur à billes à la fréquence de 50 Hz (Kaupp *et al.*, 2000). La réaction se déroule sous une pression de 0,01 bar et à 80 °C (Figure 1.33).

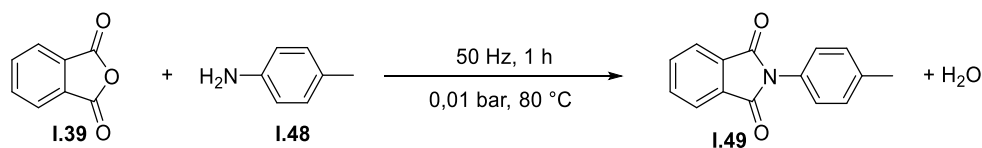


Figure 1.33 : Schéma réactionnel de la synthèse de l'imide **1.49** à l'état solide (Kaupp et al., 2000).

Zaworotko et son groupe présentent la synthèse du dinaphtalimide **1.52** à partir du dianhydride 1,4,5,8-naphthalénetétracarboxylique **1.50** et de 2 équivalents d'acide 3-aminobenzoïque **1.51** (Figure 1.34). Ils découvrent que le broyage sans solvant ou avec quelques gouttes de diméthylformamide (DMF) ou de méthanol, suivi du chauffage à 130 à 180 °C permet de former l'imide. Sans le chauffage, le composé final n'est pas synthétisé. De plus, ils observent l'apparition de co-cristaux après le broyage. Ceux-ci sont donc des intermédiaires possibles de cette réaction.

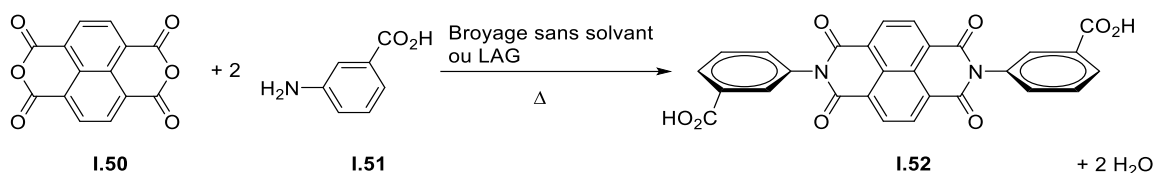


Figure 1.34 : Schéma réactionnel de la synthèse à l'état solide du diphtalimide **1.52** (Cheney et al., 2008).

La synthèse de Gabriel est aussi possible à l'état solide pour synthétiser des phtalimides. En 1991, Tokuno et al. proposent la synthèse du *N*-(*p*-nitrobenzyl)phtalimide **1.55** en partant du phtalimide de potassium **1.53** et du chlorure de *p*-nitrobenzyle **1.54** pour un rendement de 90 % (Tokuno et al., 1991) (Figure 1.35).

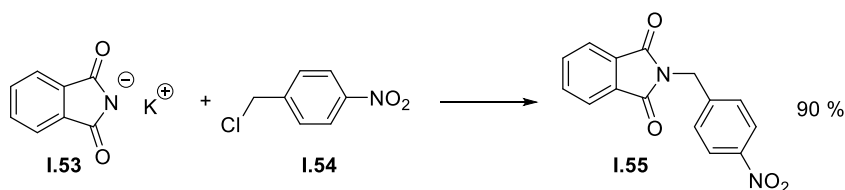
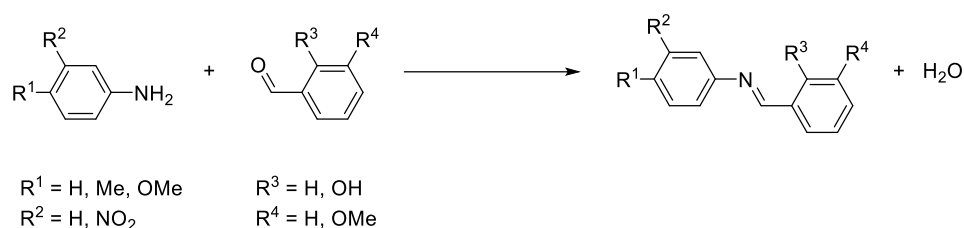


Figure 1.35 : Schéma réactionnel de la synthèse à l'état solide du phtalimide **1.55** (Tokuno et al., 1991).

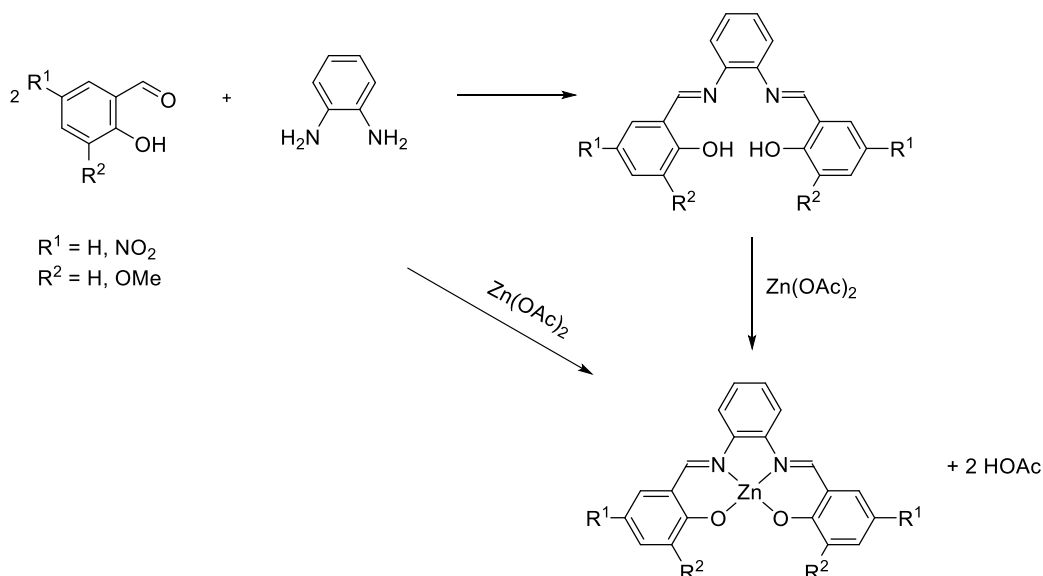
2 Objectifs et stratégie

L'objectif général de notre thèse de doctorat est la mécanosynthèse, par broyage, et la cristallisation d'imines, complexes salophènes, de maléimides et phtalimides. En accord avec les travaux de Zaworokto et son groupe, nous évaluerons la nécessité de coupler le broyage avec le chauffage pour la formation des composés souhaités (Cheney *et al.*, 2008). Nous tenterons ensuite de comprendre le phénomène de la synthèse à l'état solide par des analyses structurales de certains composés obtenus.

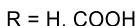
La première partie va consister en l'étude de la faisabilité de la synthèse par mécanochimie et la cristallisation d'une série de bases de Schiff, de *N*-salicylidèneanilines. Pour cela, nous allons faire réagir plusieurs anilines avec une série de benzaldéhydes. Nous allons comparer l'effet du broyage manuel avec celui d'un broyage automatique réalisé avec un vibrobroyeur Retsch MM400.



Ensuite, nous allons nous intéresser à la synthèse de ligands salophènes symétriques et non-symétriques. Pour cela, nous allons faire réagir des salicylaldehydes avec l'*ortho*-phénylènediamine. Ces ligands serviront à la formation des complexes au zinc correspondants. Nous évaluerons la faisabilité de synthétiser ces mêmes complexes en une seule étape.



La deuxième partie va consister en la synthèse et la cristallisation de maléimides en partant de l'anhydride maléique et de deux amines primaires, la tryptamine et le L-tryptophane.



$R_1 = \text{H}$
 4-COOH

$R_2 = \text{H, COOH}$

$R_1 =$ H
 4-COOH
 3-NO₂
 4-NO₂

$R_2 =$ 2,6-diMe 4-Me
 2,6-diCl 4-OMe
 2,6-diBr 3-NO₂
 2,4-diCl 2-COOH

24

3 Imines et salophènes

Les résultats et discussions de ce chapitre sont le développement des résultats publiés (ou en cours) dans les articles suivants :

- Dubois, J., Colaço, M., Wouters, J., 2014. Mechanochemistry, a method of choice in solid state synthesis. *Chimie Nouvelle* 117, 21-30.
 - o Contribution : Conception et réalisation des expériences. Cristallisation des composés. Analyse des données.
- Carletta, A., Dubois, J., Tilborg, A., Wouters, J., 2015. Solid-state investigation on a new dimorphic substituted *N*-salicylidene compound: insights into its thermochromic behaviour. *CrystEngComm* 17, 3509-3518.
 - o Contribution : Conception et réalisation des synthèses. Cristallisation des composés. Analyse partielle des données.
- Leoni L., Dubois J., Wouters J., Dalla Cort A. (En cours de rédaction).
 - o Contribution : Conception et réalisation d'une partie des expériences. Cristallisation des composés. Analyse des données.

3.1 Imines

Afin de prouver le concept de la formation de liaisons covalentes par mécanochimie dans le laboratoire, nous décidons de commencer par la synthèse par broyage d'une série d'imines (aniles) (Figure 3.1). Les 3 amines utilisées sont : la para-anisidine **II.1** (aniline avec un groupement électrodonneur), la para-toluidine **II.2** et la 3-nitroaniline **II.3** (aniline avec un groupement électroattracteur). Ces amines ont été sélectionnées afin d'évaluer l'importance du caractère nucléophile de l'azote dans la synthèse des imines (Figure 1.18). Ces amines sont toutes à l'état solide à température ambiante. Les aldéhydes étudiés sont le benzaldéhyde **II.4** et l'ortho-vanilline **II.5**. Le benzaldéhyde **II.4**, étant liquide à température ambiante, nous permet d'évaluer la possibilité d'un broyage liquide-solide. L'o-vanilline, solide à température ambiante, a été choisie afin de former des salicylidèneanilines. Les données physiques des réactifs et des broyats sont reprises dans le Tableau 3.1. Les données cristallographiques sont reprises à l'Annexe 8.3.

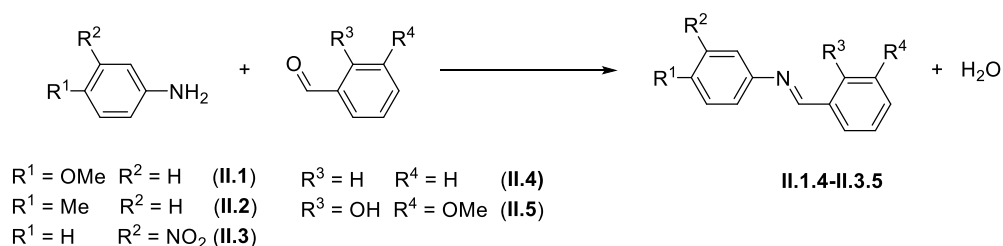
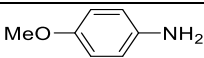
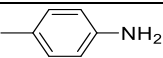
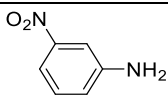
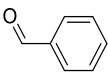
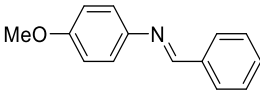
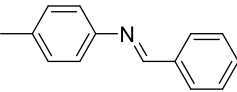
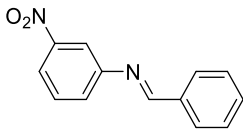
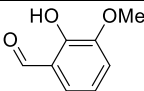
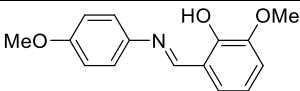
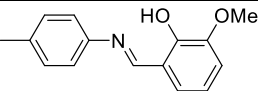
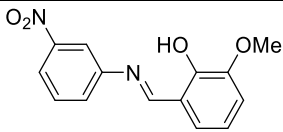


Figure 3.1 : Schéma réactionnel général de la formation des imines **II.1.4** à **II.3.5** à partir des anilines **II.1-3** et des aldéhydes **II.4-5**.

Tableau 3.1 : Données physiques récapitulatives des réactifs et broyats II.1-II.3.5.

Composé	<i>p</i> -anisidine II.1	<i>p</i> -toluidine II.2	3-nitroaniline II.3
Structure			
Etat Couleur T _f (°C)	Solide Gris-brun 56-59	Solide Blanc 41-46	Solide Jaune 111-114
Benzaldéhyde II.4 	Imine II.1.4 	Imine II.2.4 	Imine II.3.4 
Liquide Incolore -	Poudre Gris 73	Huile-pâte Orange-brun - Produit cristallisé	Poudre Jaune 62 Pas de réaction
<i>o</i> -vanilline II.5 	Imine II.1.5 	Imine II.2.5 	Imine II.3.5 
Solide Jaune 40-42	Poudre Orange 96 Produit cristallisé	Poudre Orange 105	Poudre Orange 150 Produit cristallisé (2 polymorphes)

3.1.1 Synthèse de l'imine II.1.5

Le broyage manuel, avec un pilon dans un mortier, de la *p*-anisidine II.1 avec l'*o*-vanilline II.5 donne en 5 à 10 minutes l'imine (E)-2-méthoxy-6-(((3-méthoxy)imino)méthyl)phénol II.1.5. Le *p*-anisidine II.1 est une poudre cristalline brune (Figure 3.2a) et l'*o*-vanilline II.5 est une poudre cristalline jaune (Figure 3.2b). Au début du broyage, les deux réactifs se mélangent et forment une pâte brune. Ensuite, le mélange se transforme petit-à-petit en une poudre orange homogène (Figure 3.2c). La réaction peut donc être suivie par la visualisation d'un changement de couleur. Comme présenté dans le paragraphe 1.5.2, la forme éinol est incolore et les formes céto sont de couleur orange-rouge. Dans notre cas, on remarque que le solide formé est orangé. Cela montre qu'une partie du produit formé est sous la forme céto. Les analyses confirment cependant que nous retrouvons principalement la forme éinol dans le solide.

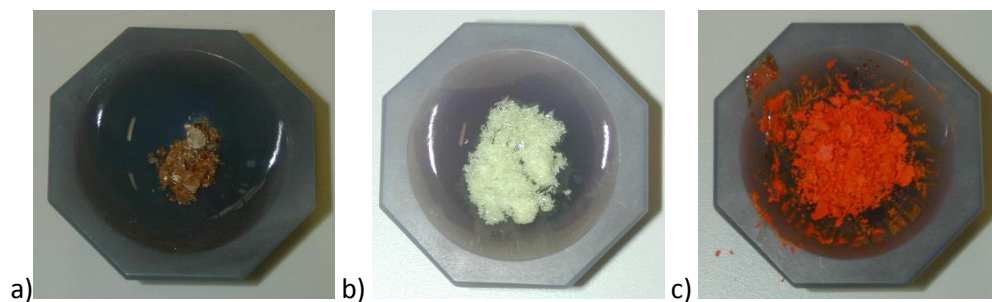


Figure 3.2 : Photo a) de la *p*-anisidine **II.1**, b) de l'*o*-vanilline **II.5** et c) du broyat **II.1-II.5**.

Le fait d'obtenir pendant le broyage un liquide intermédiaire qui disparaît ensuite pour donner le solide final peut s'expliquer par différents faits. Les températures de fusion des réactifs étant basses (56-59 °C pour la *p*-anisidine **II.1** et 40-42 °C pour l'*o*-vanilline **II.5**), il est possible que l'on forme un liquide eutectique. L'énergie apportée par le broyage peut aussi liquéfier les réactifs. De plus, la réaction produit de l'eau qui humidifie la poudre formée. Cette eau s'évapore pendant le broyage, ce qui peut aussi expliquer la formation d'un solide.

Le diffractogramme de poudre de la poudre orange est comparé à celle des réactifs **II.1** et **II.5**, du broyat et celui simulé à partir de la structure DAHLEG (Krishna et al., 2016) (Figure 3.3). Il apparaît qu'une nouvelle phase cristalline a été formée et les pics de diffraction ($2\theta = 8, 10, 12^\circ$) sont différents de ceux des réactifs (**II.1** : $2\theta = 13, 19, 22^\circ$ et **II.5** : $2\theta = 10, 14, 16, 20^\circ$). Ils correspondent à la structure DAHLEG (Krishna et al., 2016). On retrouve cependant des traces de l'*o*-vanilline. Le point de fusion du broyat est mesuré à 96 °C, alors que les points de fusion des réactifs sont de 56-59 °C pour **II.1** et 40-42 °C pour **II.5** (Tableau 3.1). L'analyse ^1H -RMN du broyat nous indique une conversion supérieure à 90 % des réactifs en l'imine **II.1.5** sous sa forme énol.

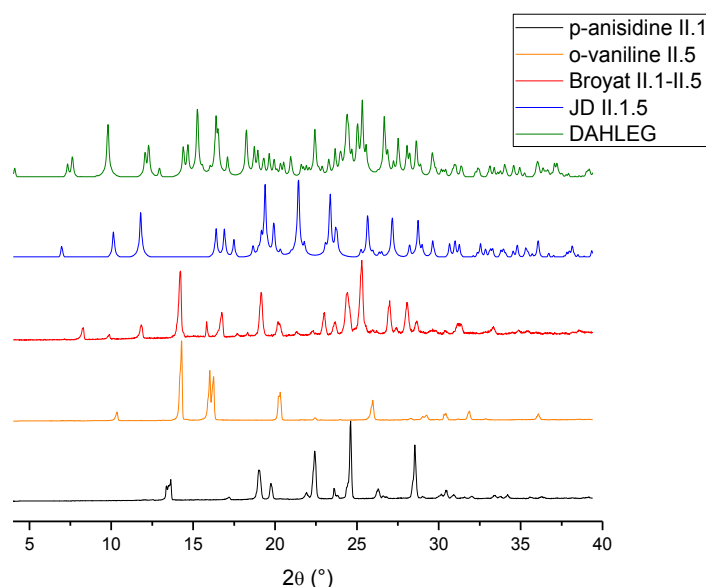


Figure 3.3 : Diffractogrammes de poudre de la *p*-anisidine **II.1** (noir), de l'*o*-vanilline **II.5** (orange) et du broyat **II.1-II.5** (rouge) et diffractogrammes simulés de la structure JD **II.1.5** (bleu) et de la structure DAHLEG (vert)

Le broyat est solubilisé dans un mélange d'acétate d'éthyle (EtOAc), avec 10 % d'acide acétique HOAc. Après évaporation du solvant, nous retrouvons des cristaux orange (Figure 3.4). L'analyse de diffraction de RX de monocristaux confirme la structure, résolue avec un facteur R de 4,06 %, de la forme émol de l'imine **II.1.5** (Figure 3.5).

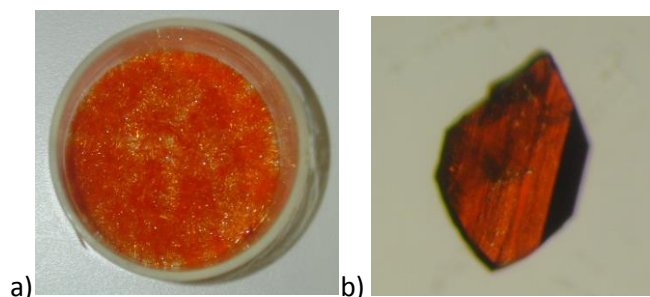


Figure 3.4 : a) Photo de cristaux dans un cristalliseur et b) photo d'un monocristal de l'imine **II.1.5** après la recristallisation dans EtOAc/HOAc (9 :1).

L'analyse structurale de la forme cristalline du composé **II.1.5** a été faite *via* le programme Mercury (Figure 3.5). L'imine **II.1.5** cristallise dans une maille orthorhombique $P2_12_12_1$ (Figure 3.6a) et l'unité asymétrique contient une seule molécule. La distance de la liaison N1-C7 est de 1,273(3) Å, qui correspond à la distance moyenne d'une double liaison, confirme la présence d'une imine. On retrouve un pont hydrogène intramoléculaire entre l'azote de l'imine et l'oxygène de l'alcool (Tableau 3.2). Cette interaction renforce la coplanarité de l'imine avec le cycle aromatique C8-C13. L'angle de torsion N1=C7-C8-C13 est de 1,2(3) °. Par contre, l'autre cycle aromatique C1-C6 (plan 1 bleu Figure 3.6b) est légèrement dévié par rapport au plan imine-C8-C13 (plan 2 rouge Figure 3.6b). L'angle entre les deux plans est de 26,24 °. Le packing cristallin est maintenu par des interactions intermoléculaires. Celles-ci consistent en 3 interactions O...H reliant 2 molécules de **II.1.5** et d'une interaction π - π de type T-shape de 74,15° (Figure 3.6c). Il n'y a pas de ponts hydrogène intermoléculaires.

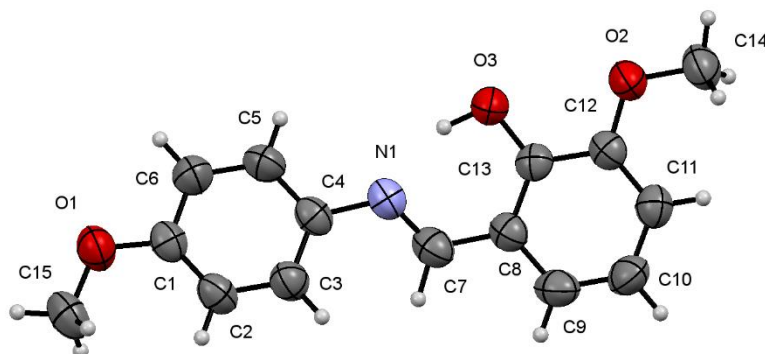


Figure 3.5 : Structure (ellipsoïde d'agitation thermique à 50 % de probabilité) avec numérotation des atomes lourds de l'imine **II.1.5**.

Tableau 3.2 : Géométrie du pont hydrogène intramoléculaire de la structure de **II.1.5**.

D—H...A	D—H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D—H...A (°)
O ₃ —H...N ₁	0,95(3)	1,72(3)	2,601(2)	153(3)

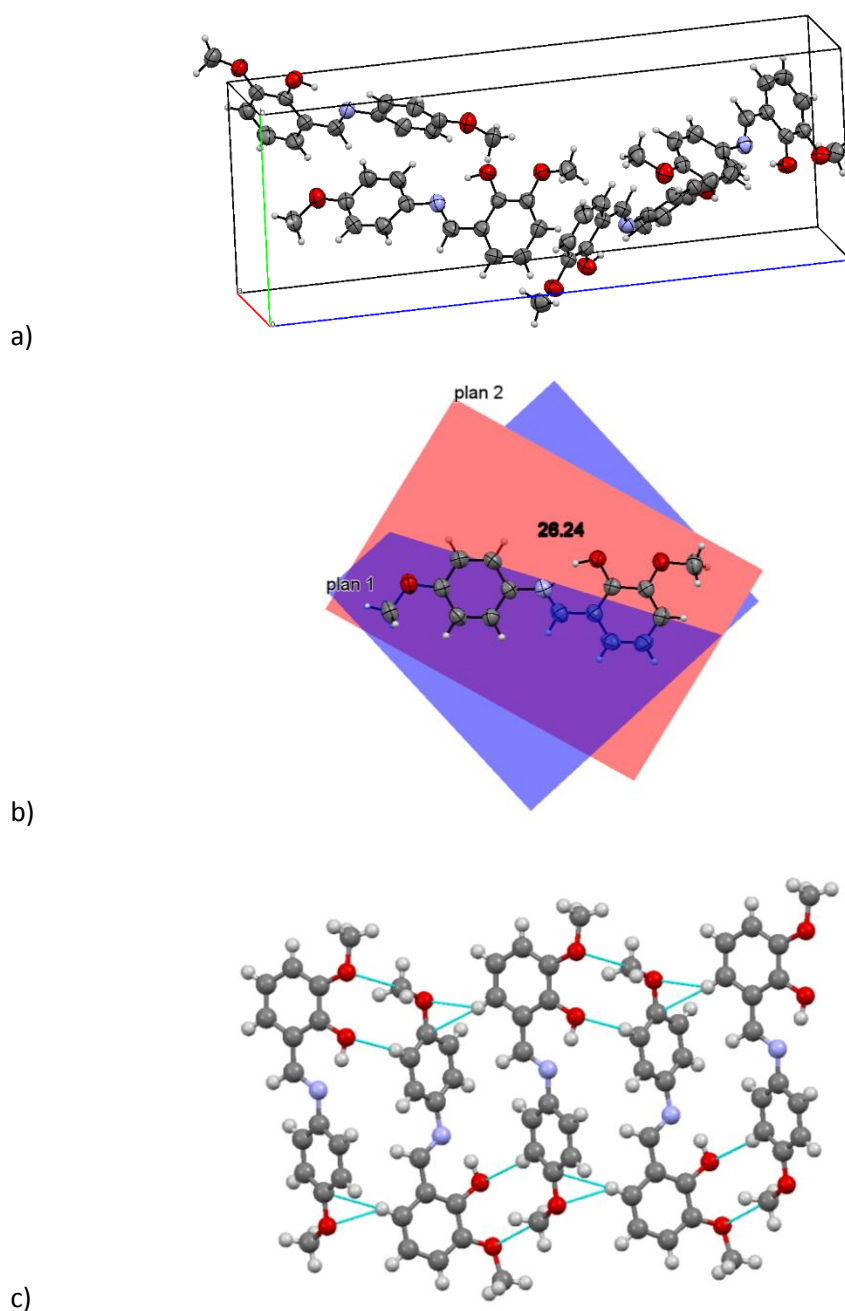


Figure 3.6 : Représentation a) Ortep de la maille cristalline de l'imine **II.1.5** b) des deux plans aromatiques (plan 1 bleu C1-C6 et plan 2 rouge C8-C13, c) des interactions intermoléculaires (traits pointillés bleu).

L'imine **II.1.5** peut aussi être cristallisée sous une autre forme. Krishna et al. ont recristallisé l'imine **II.1.5** dans le diéthyléther (Krishna *et al.*, 2016). La structure, résolue à 6,76 % et reprise sous le code DAHLEG, montre une cristallisation de l'imine dans un système triclinique P-1. La superposition des structures DAHLEG et JD II.1.5 est reprise à la Figure 3.7. Les deux structures se superposent à l'exception de l'orientation du groupement méthyle du méthoxy de la partie « anisidine ». Le pont hydrogène intramoléculaire est maintenu.

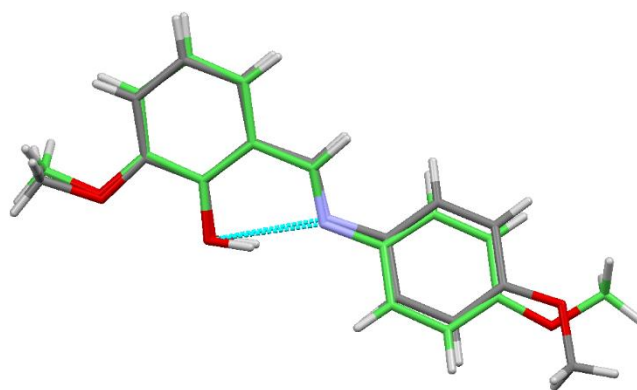


Figure 3.7 : Superposition des structures DAHLEG (en gris) et JD II.1.5 (en vert).

Dans la littérature, l'imine **II.1.5** peut aussi être synthétisée d'autres manières. Patil *et al.* ont aussi synthétisé l'imine **II.1.5** par broyage manuel pendant 15 minutes, en présence d'un catalyseur CES, pour un rendement de 96 % (Patil *et al.*, 2012). Ils ont besoin d'un traitement acide pour purifier le composé final. Les autres synthèses s'effectuent en solution (Gour, 2008; Li *et al.*, 2011; Tripathi *et al.*, 2008). Les réactifs sont chauffés pendant 4 à 5 h dans du méthanol et de l'éthanol à reflux, pour un rendement de 68 à 87 %.

3.1.2 Synthèse de l'imine II.3.5

Dans le cas du broyage de la 3-nitroaniline **II.3** avec l'o-vanilline **II.5**, nous obtenons aussi, après 5 minutes, une poudre orange dont le point de fusion (150 °C) diffère de ceux des réactifs, respectivement de 111-114 °C et 40-42 °C (Tableau 3.1). L'analyse ¹H-RMN du broyat nous indique une conversion à plus de 90 % des réactifs en l'imine (E)-2-méthoxy-6-((3-nitrophényl)imino)méthylphénol **II.3.5**. La recristallisation du broyat, par évaporation lente dans différentes solutions saturées, a donné deux formes polymorphes de l'imine **II.3.5** (les polymorphes I et II) (Carletta *et al.*, 2015).

Le polymorphe I provient de l'évaporation dans un mélange méthanol/éthanol 1/1 et donne des aiguilles rouge-orangé. L'analyse structurale confirme la formation de l'imine **II.3.5** (Figure 3.8). L'imine **II.3.5** cristallise dans une maille orthorhombique *Pbca* (Figure 3.9a) et l'unité asymétrique contient une molécule. Il y a un pont hydrogène intramoléculaire entre l'azote de l'imine et l'oxygène de l'alcool (Tableau 3.3). L'angle de torsion N1=C7-C8-C13 est de -0,9(2) °. La molécule est complètement plane ; les deux plans aromatiques coplanaires sont parfaitement conjugués (Figure 3.9b).

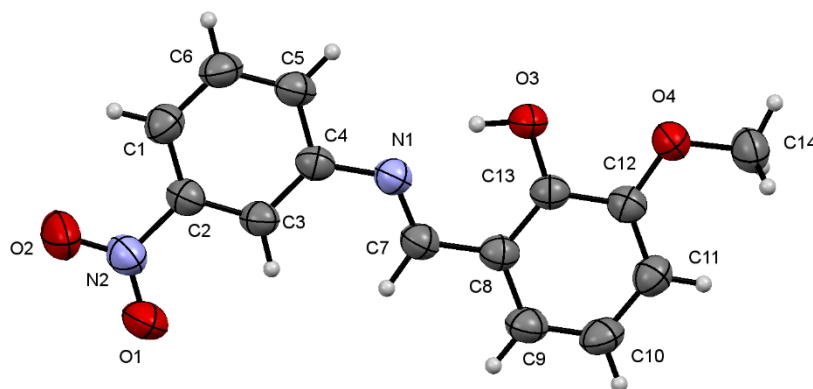


Figure 3.8 : Structure (ellipsoïde d'agitation thermique à 50 % de probabilité), avec numérotation des atomes lourds, du polymorphe I de l'imine **II.3.5**.

Tableau 3.3: Géométrie du pont hydrogène intramoléculaire de la structure du polymorphe I de l'imine **II.3.5**.

D—H...A	D—H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D—H...A (°)
O ₃ —H...N ₁	0,92(2)	1,75(2)	2,590(2)	151(2)

L'arrangement dans le packing cristallin provient des interactions π - π entre les différentes couches et des interactions O...H (aromatique) (Figure 3.9c).

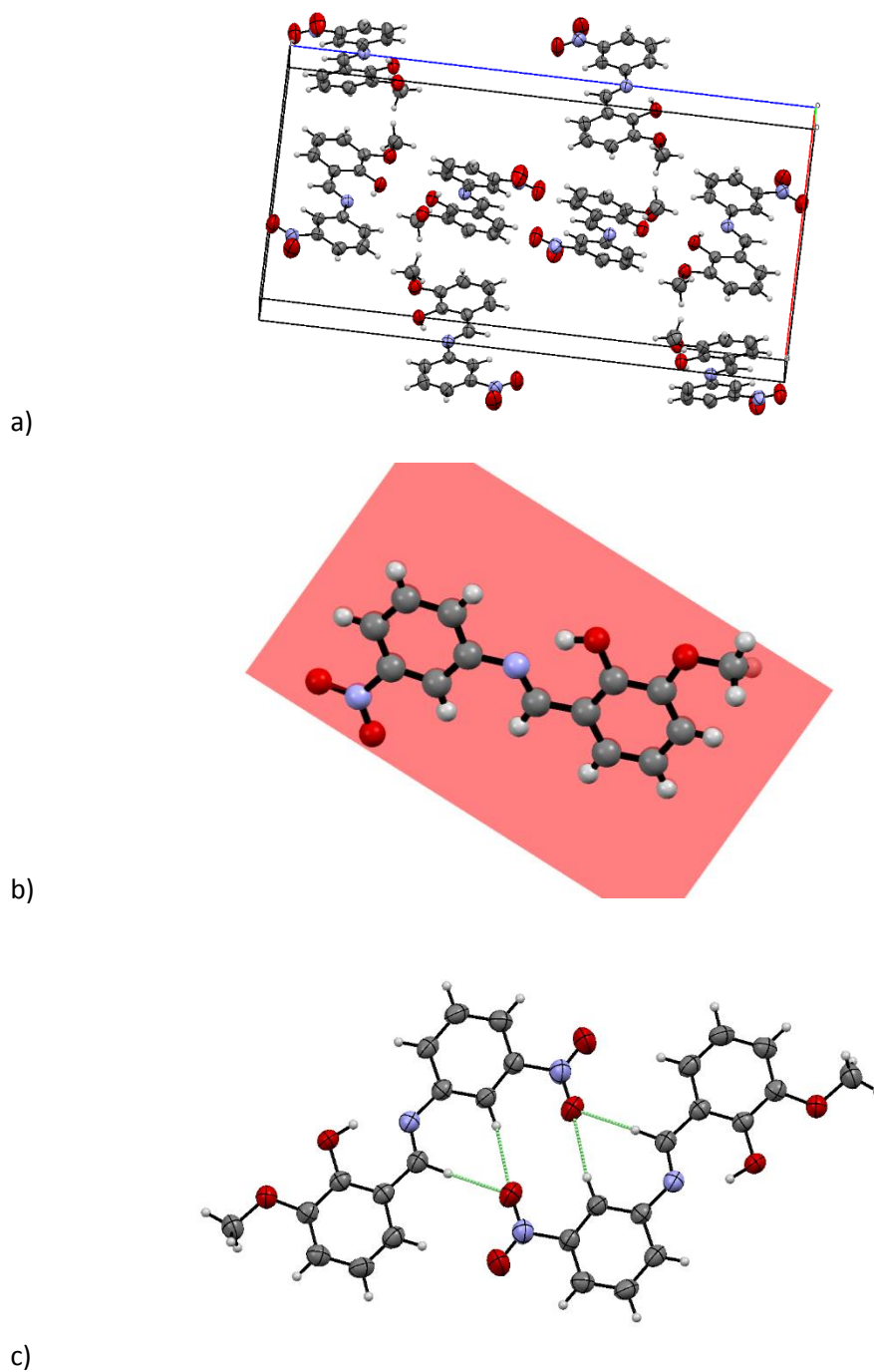


Figure 3.9 : Représentation a) Ortep de la maille du polymorphe I de l'imine **II.3.5**, b) d'une vue de la molécule plane et c) de la stabilisation du polymorphe par des interactions O...H (pointillés verts).

Le polymorphe II de l'imine **II.3.5** (Figure 3.10) provient de l'évaporation dans de l'éthanol et du toluène et donne des cristaux rouge-orangé. L'analyse structurale confirme la présence de l'imine **II.3.5**. L'imine **II.3.5** cristallise dans une maille triclinique P-1 (Figure 3.11a) et l'unité asymétrique contient une molécule. De nouveau, le pont hydrogène intramoléculaire (de distance de 2,606(2) Å) permet une coplanarité entre l'imine et le noyau aromatique C8-C13 (Tableau 3.4). Les 2 plans aromatiques ne sont pas coplanaires, il y a un angle de torsion de 27° entre ceux-ci (Figure 3.11b).

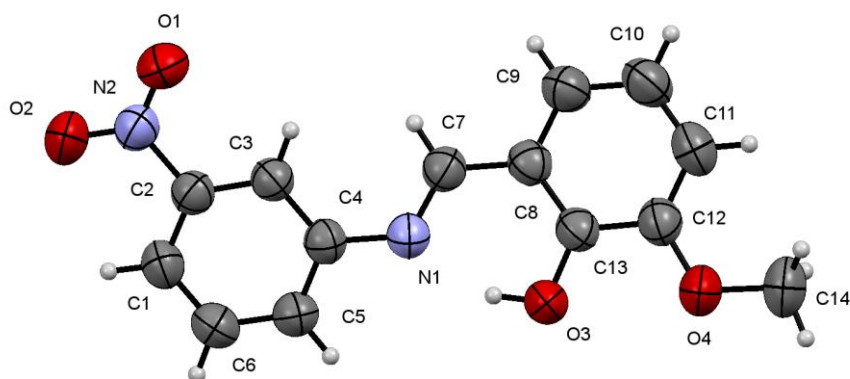


Figure 3.10 : Structure (ellipsoïde d'agitation thermique à 50 % de probabilité), avec numérotation des atomes lourds, du polymorphe II de l'imine **II.3.5**.

Tableau 3.4: Géométrie du pont hydrogène intramoléculaire de la structure du polymorphe II de l'imine **II.3.5**.

D—H...A	D—H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D—H...A (°)
O ₃ —H...N ₁	0,90(2)	1,78(2)	2,606(2)	151(2)

L'arrangement dans le packing cristallin des interactions O...H conduit à un empilement de dimères (Figure 3.11c). Les interactions O...H sont présentes entre l'oxygène du groupement nitro et l'hydrogène de l'imine avec une distance de 2,61(5) Å.

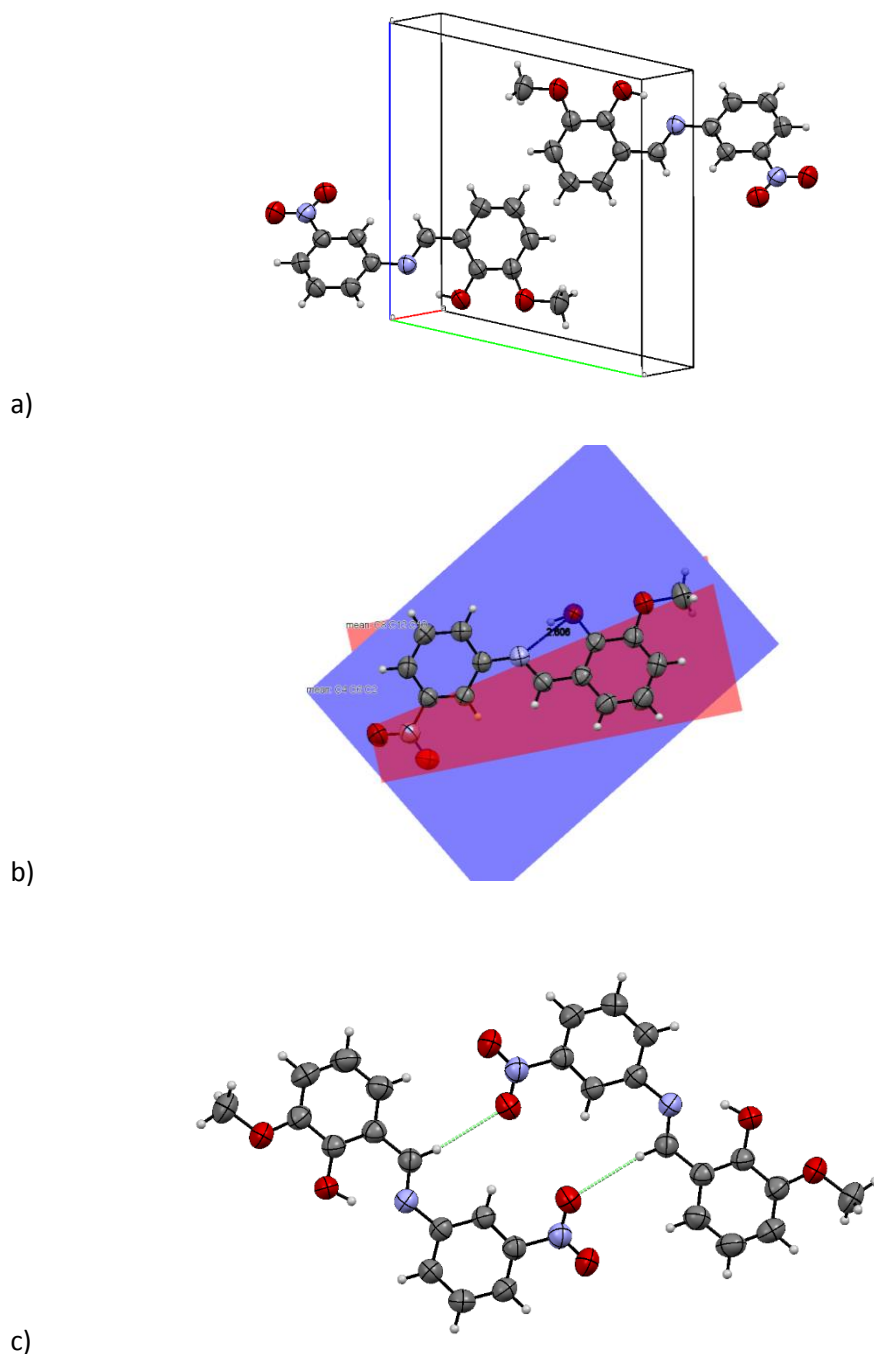


Figure 3.11 : Représentation a) Ortep de la maille du polymorphe II de l'imine **II.3.5**, b) De la torsion des plans de molécules et c) De la stabilisation du polymorphe par des interactions O...H (pointillés verts).

Les analyses de diffraction de poudres des réactifs, du broyat et des deux polymorphes montrent que le broyage de la 3-nitroaniline **II.3** et de l'*o*-vanilline **II.5** mène à la formation d'une nouvelle forme cristalline, mais il reste une trace d'*o*-vanilline (Figure 3.12). Cette nouvelle forme ne correspond pas aux polymorphes I et II de l'imine **II.3.5**. Ce nouveau polymorphe pourrait correspondre à un solvate ou un hydrate de l'imine finale. Cette structure n'a pu être isolée sous la forme de monocristaux et n'a donc pu être identifiée de manière précise. Une analyse approfondie de cette poudre sous un puissant rayonnement X d'un synchrotron pourrait nous permettre de déterminer la structure cristallographique de cette forme cristalline.

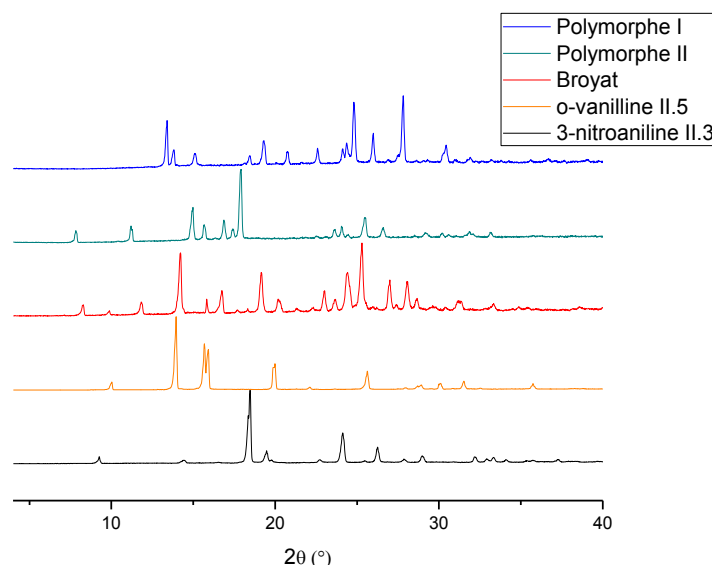


Figure 3.12 : Diffractogrammes de poudre de la 3-nitroaniline **II.3** (noir), de l'o-vanilline **II.5** (orange), du broyat **II.3-II.5** (rouge), du polymorphe II (vert) et polymorphe I (bleu) de l'imine **II.5**.

Dans la base de données CSD, nous ne retrouvons pas d'autres formes cristallines de l'imine **II.3.5**.

Dans la littérature, l'imine **II.3.5** peut aussi être synthétisée d'autres manières, comme l'illustrent, par exemple, les travaux de Indorkar et Tiwari (Indorkar *et al.*, 2014; Tiwari *et al.*, 2003). Ces synthèses consistent en un chauffage des réactifs dans un solvant polaire (MeOH ou EtOH) à ébullition, pendant 30 minutes à 4 h.

3.1.3 Synthèse de l'imine **II.2.4**

La synthèse de l'imine N-(E)-4-méthyl-N-(phénylméthylène)benzénamine **II.2.4** a été réalisée à partir de la p-toluidine **II.2** et du benzaldéhyde **II.4** (Figure 3.13). Après 5 minutes de broyage manuel, on obtient une pâte huileuse orange brune (Tableau 3.1). L'analyse ^1H -RMN du broyat indique une conversion à plus de 90 % des réactifs en l'imine **II.2.4**.

La recristallisation dans l'acétate d'éthyle donne des cristaux incolores. L'analyse structurale confirme la présence de l'imine **II.2.4**. L'imine **II.2.4** cristallise dans une maille orthorhombique $\text{Pca}2_1$ (Figure 3.14) et l'unité asymétrique contient une molécule.

L'imine **II.2.4**, ne comprenant pas de donneur de pont hydrogène, interagit avec ses voisines *via* des interactions aromatiques. La distance de la liaison N11-C1 est de 1,27(1) Å, qui correspond à la distance moyenne d'une double liaison, confirme la présence d'une imine. La quasi-symétrie de l'imine **II.2.4** mène à une rotation possible de la molécule dans la maille. On remarque aussi que les 2 plans aromatiques de la molécule ne sont pas coplanaires et forment un angle d'environ 51 °.

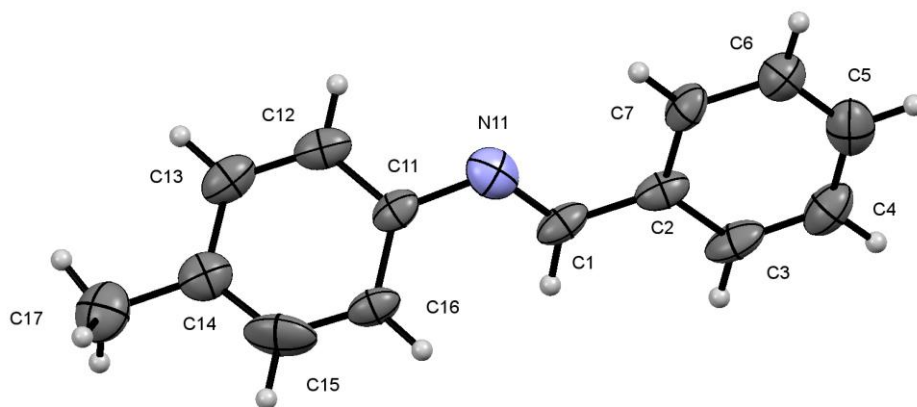


Figure 3.13 : Structure (ellipsoïde d'agitation thermique à 50 % de probabilité), avec numérotation des atomes lourds, de l'imine **II.2.4**.

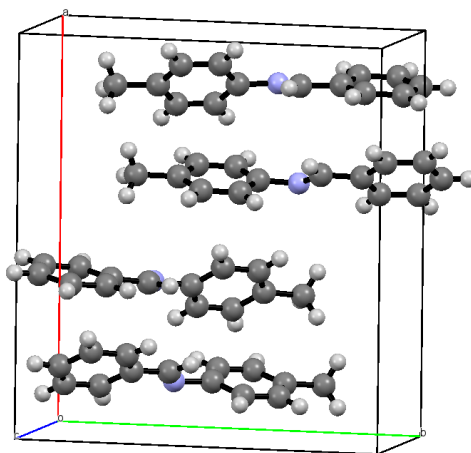


Figure 3.14 : Représentation de la maille cristalline de l'imine **II.2.4**.

Dans la base de données CSD, nous ne retrouvons pas d'autres formes cristallines de l'imine **II.2.4**.

Dans la littérature, l'imine **II.2.4** peut aussi être synthétisée d'autres manières. Une des voies de synthèse, comme présentée à la Figure 1.20, permet la formation de l'imine **II.2.4** à partir de l'alcool benzylique et la *p*-toluidine en condition oxydante (Cheng *et al.*, 2017). Les auteurs obtiennent un rendement de 93 % avec un traitement de 6-8 h à 110 °C dans du toluène. Par rapport à notre synthèse, ils utilisent un catalyseur en plus (le MnO₂) et ils doivent purifier par colonne de chromatographie pour éliminer les traces d'amines non oxydées.

Dans la même idée de voie de synthèse que celle développée dans ce manuscrit, Garcia *et al.* parviennent à synthétiser l'imine **II.2.4** en chauffant les réactifs **II.2** et **II.4** dans du toluène à reflux pendant 2h pour un rendement de 98 % sans purification nécessaire (García Ruano *et al.*, 2007).

3.1.4 Synthèses des imines **II.2.5**, **II.1.4** et **II.3.4**.

Le broyage de la *p*-toluidine **II.2** avec l'*o*-vanilline **II.5** donne l'imine 2-méthoxy-6-[[4-méthylphényl]imino]méthyl]phénol **II.2.5** (Tableau 3.1) avec un rendement supérieur à 90 %. Ce composé a été cristallisé dans le diéthyléther pour donner la structure connue sous le code EKUGIA. (Figure 3.15) (Yeap *et al.*, 2003).

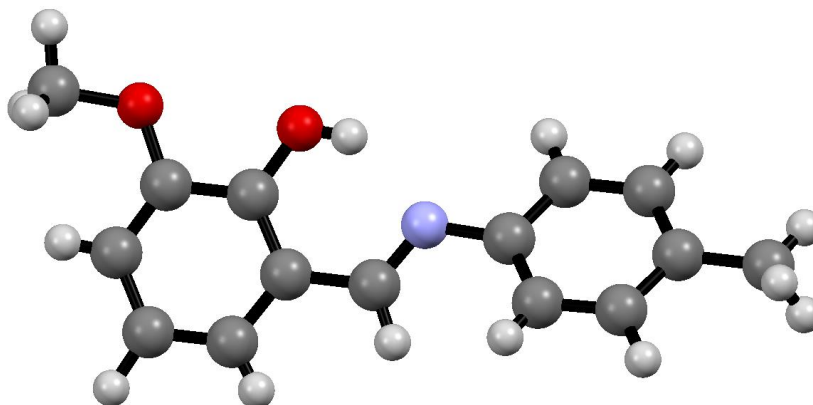


Figure 3.15 : Structure EKUGIA (ball & sticks) de l'imine **II.2.5**.

Le diffractogramme de poudre du broyat est comparé à celui des réactifs **II.2** et **II.5** et celui simulé à partir de la structure EKUGIA (Figure 3.16). Nous remarquons que le diffractogramme du broyat correspond parfaitement à celui simulé de la structure EKUGIA, et sans trace des réactifs.

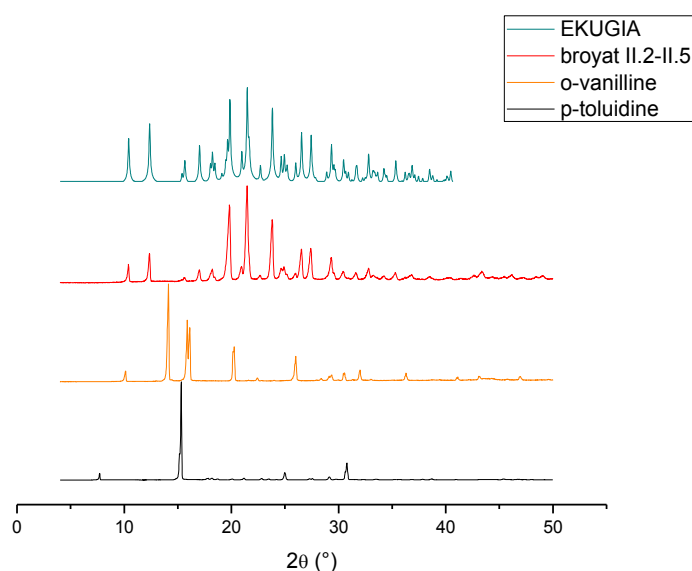


Figure 3.16 : Diffractogrammes de poudre de la *p*-toluidine **II.2** (noir), de l'*o*-vanilline **II.5** (orange), du broyat **II.2-II.5** (rouge), de la structure EKUGIA (vert, simulé).

Dans la littérature, l'imine **II.2.5** peut aussi être synthétisée d'autres manières. Patil *et al.* ont ainsi synthétisé l'imine **II.1.5** par broyage manuel pendant 15 minutes, en présence d'un catalyseur CES, pour un rendement de 94 % (Patil *et al.*, 2012). Les auteurs ont besoin d'un traitement acide pour purifier le composé final.

Il est aussi possible de synthétiser l'imine **II.2.5** en solution. Un exemple est la synthèse de Mehta *et al.* qui fait réagir les réactifs 5 à 6 h dans de l'éthanol à reflux pour un rendement de 81 % (Mehta *et al.*, 2012).

Le broyage de la *p*-anisidine **II.1** avec le benzaldéhyde **II.4** donne l'imine (E)-N-(4-méthoxyphényl)-1-phénylméthanamine **II.1.4** (Tableau 3.1) avec un rendement supérieur à 80 %. Ce composé n'a pu être cristallisé.

Dans la base de données CSD, nous ne trouvons pas de formes cristallines de l'imine **II.1.4**.

Dans la littérature, l'imine **II.1.5** peut aussi être synthétisée d'autres manières. Cheng *et al.*, de la même manière que pour l'imine **II.2.4**, obtiennent l'imine **II.1.4** avec un rendement de 96 % (Cheng *et al.*, 2017). En faisant la réaction dans le dichlorométhane, Wang *et al.* obtiennent un rendement de 90 % (Wang *et al.*, 2016).

Le broyage de la 3-nitroaniline **II.3** avec le benzaldéhyde **II.4** ne mène étonnement pas à l'imine (E)-N-(3-nitrophényl)-1-phénylméthanamine **II.3.4** (Figure 3.17). Les analyses DRXp et ¹H-RMN montrent qu'il n'y a pas eu de réactions. On retrouve les réactifs de départ. Les tests de recristallisation, pour essayer d'identifier un éventuel co-cristal, se sont avérés infructueux. Nous avons testé de chauffer le broyat réactionnel dans un bloc chauffant à 50 °C. Après une heure, l'analyse ¹H-RMN montre que l'imine **II.3.4** est synthétisée. Le brut réactionnel est devenu un solide amorphe jaune brun. Ce composé n'a pu être cristallisé.

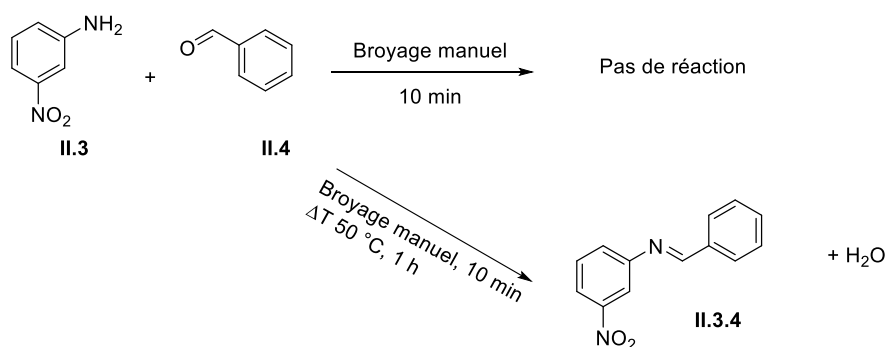


Figure 3.17 : Schéma réactionnel de la synthèse de l'imine **II.3.4**.

Le fait que la 3-nitroaniline **II.3** ne réagisse pas par broyage avec le benzaldéhyde **II.4** peut être dû à plusieurs facteurs. Le groupement nitro désactive le caractère nucléophile de l'amine et favorise l'équilibre réactifs/imine en faveur des réactifs. De plus, le groupement nitro désactive aussi l'amine en formant des ponts hydrogène avec les hydrogènes de l'amine (Figure 3.18). Cette caractéristique a été démontrée par le groupe d'Etter (Panunto *et al.*, 1987).

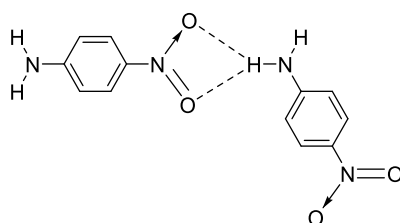


Figure 3.18 : Ponts hydrogène entre un groupement nitro et un des hydrogènes de l'amine (Panunto *et al.*, 1987).

En chauffant, l'équilibre est déplacé vers la formation de l'imine finale car l'eau s'échappe du système par évaporation. L'énergie calorifique sert aussi à briser les liens hydrogène pour permettre une attaque nucléophile plus facile de l'amine.

Dans la base de données CSD, nous ne trouvons pas de formes cristallines de l'imine **II.3.4**.

Dans la littérature, l'imine **II.3.4** peut aussi être synthétisée d'autres manières. Muzzamil *et al.* ont obtenu l'imine **II.3.4** après avoir fait réagir les réactifs dans de l'éthanol à reflux pendant 4 h avec

quelques gouttes de NaOH (Muzammil *et al.*, 2015). Naeimi *et al.* ont synthétisé l'imine **II.3.4**, en 45 min, sans solvant mais avec un catalyseur (P_2O_5/SiO_2) avec un rendement de 70 % (Naeimi *et al.*, 2008).

3.1.5 Conclusions

Les différents exemples de synthèses des imines confirment les données publiées dans la littérature (Voir références des Chapitres 1.5.3 et 1.5.4) et illustrent la viabilité de la mécanosynthèse comme méthode simple, propre et efficace pour la préparation de bases de Schiff substituées (et plus particulièrement des salicylidèneanilines). Les molécules résultantes ont des applications potentielles comme matériaux photo- et thermochromiques.

On a pu réaliser la synthèse des imines **II.2.4** à **II.3.5** par broyage manuel en 5-10 minutes avec de très bons rendements. Dans le cas de l'imine **II.3.4**, le broyage manuel est inefficace, mais le chauffage du broyat mène à la formation de l'imine recherchée.

Nous n'avons pas observé de différences de réactivité en fonction des substitutions présentes sur les anilines et les benzaldéhydes sauf dans le cas particulier de la synthèse de l'imine **II.3.4**. La 3-nitroaniline **II.3** est moins nucléophile et le benzaldéhyde **II.4** n'est pas activé comme l'est l'*o*-vanilline **II.5**.

L'analyse structurale des cristaux obtenus a mis en évidence la forme énol et la présence d'un pont hydrogène intramoléculaire entre le groupement hydroxyle et l'azote de l'imine. Ce lien permet de renforcer la conjugaison entre l'imine et le noyau aromatique, et de rendre ces deux groupements coplanaires. Deux polymorphes de l'imine **II.3.5** ont pu être cristallisés.

Pour ces différentes synthèses, nous avons remarqué que le broyage automatique s'avère moins efficace que le broyage manuel. En effet, une partie des réactifs n'a pas réagi. Cela est dû principalement à deux facteurs : l'homogénéisation du broyage et la présence d'eau dans le bol de broyage.

Le broyage automatique peut, dans certains cas, ne pas être totalement homogène ; on retrouve donc une partie des réactifs non réagis dans le broyat, essentiellement aux extrémités du flacon. Pour éviter cela, il faut prémêler les réactifs avant d'initier le broyage. Pour le broyage manuel, on arrive à broyer de manière plus homogène et à broyer les grains de réactifs résiduels.

Pour le broyage automatique, le flacon de réaction est fermé et ne permet pas l'évacuation des molécules d'eau qui sont formées. Comme la réaction d'imination est équilibrée, la présence de l'eau ne permet pas une conversion totale. Dans le broyage manuel, l'eau a la possibilité de s'évaporer.

3.2 Salophènes et complexes au zinc

Les ligands salophène, étant des diimines, nous allons nous inspirer des résultats de la synthèse par broyage à l'état solide des imines (§ 3.1). Nous allons synthétiser des ligands symétriques et asymétriques **II.5.5** à **II.7.7** en faisant réagir l'*ortho*-phénylènediamine **II.8** avec une série d'aldéhydes (salicylaldéhyde **II.6**, l'*ortho*-vanilline **II.5** (riche en électrons) et le 5-nitrosalicylaldéhyde **II.7** (pauvre en électrons) (Figure 3.19).

Les ligands serviront à la formation des complexes au zinc correspondants **II.5.5Zn** à **II.7.7Zn**. Nous évaluerons aussi la faisabilité de synthétiser ces mêmes complexes en une seule étape. Les données cristallographiques sont reprises à l'Annexe 8.3.

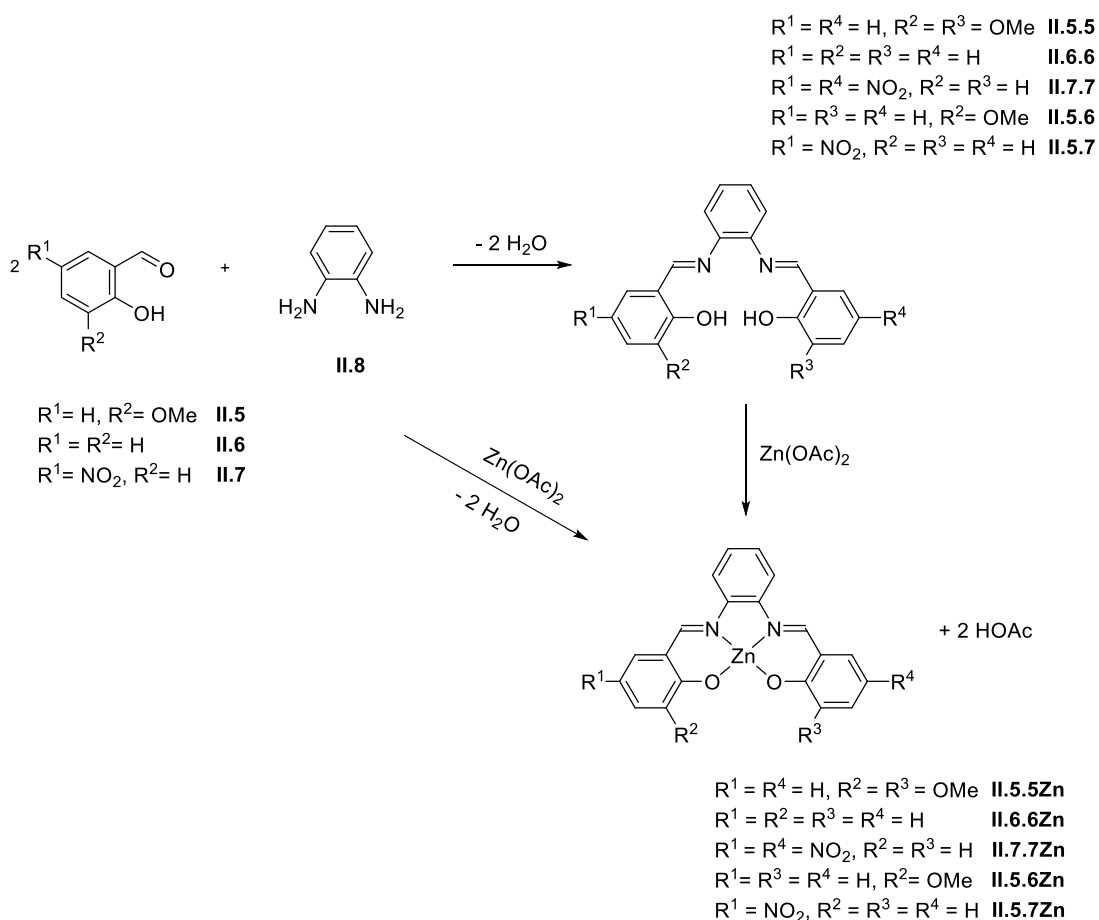


Figure 3.19 : Schéma réactionnel de la formation des salophènes **II.5.5** à **II.7.7** et des complexes au zinc **II.5.5Zn** à **II.7.7Zn** à partir de l'*ortho*-phénylènediamine **II.8** et des aldéhydes **II.5** à **II.7**.

3.2.1 Ligands symétriques

La première partie du travail consiste à synthétiser les salophènes symétriques **II.5.5**, **II.6.6** et **II.7.7** en faisant réagir l'*o*-phénylènediamine **II.8** avec 2 équivalents de l'aldéhyde correspondant **II.5**, **II.6** et **II.7** (Figure 3.19 et Figure 3.20). Les résultats sont résumés dans le Tableau 3.5.

La procédure générale est la suivante : 1 mmol d'*o*-phénylènediamine **II.8** et 2 mmol d'aldéhyde et 10 billes de 2 mm de diamètre sont mis dans un flacon Eppendorf® de 3 mL. Dans le cas d'un broyage assisté par un solvant (LAG), on ajoute 3 gouttes du solvant choisi. Le flacon est agité pendant 60 minutes à une fréquence de 30 Hertz par un vibrobroyeur Retsch MM400. Le brut réactionnel obtenu

est lavé avec du méthanol ou de l'éthanol dans un filtre en papier pour enlever les réactifs qui sont solubles dans le solvant, au contraire du ligand.

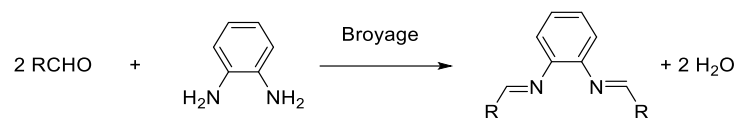
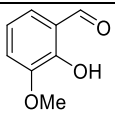
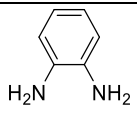
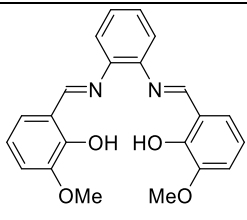
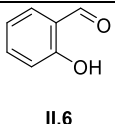
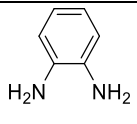
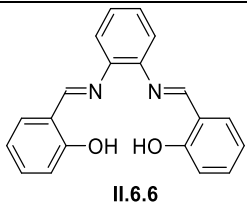
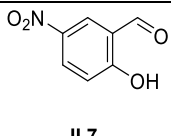
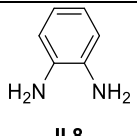
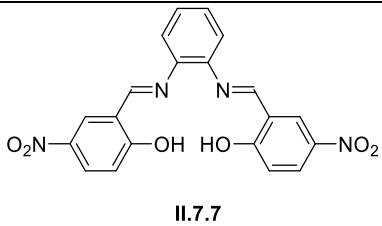


Figure 3.20 : Schéma réactionnel général pour la formation des salophènes symétriques.

Tableau 3.5: Données récapitulatives des synthèses des salophènes **II.5.5**, **II.6.6** et **II.7.7**.

RCHO (2 mmol)	Amine (1 mmol)	Produit (imine)	Conditions et rendement
 II.5	 II.8	 II.5.5	LAG (MeOH) 30 Hz 60 min Lavage à l'EtOH 60 %
 II.6	 II.8	 II.6.6	Broyage à sec 30 Hz 60 min Lavage à l'EtOH 70 %
 II.7	 II.8	 II.7.7	LAG (MeOH) 30 Hz 60 min Lavage à l'EtOH 0 %

Dans le cas de la synthèse du salophène **II.6.6**, nous avons d'abord essayé le lavage avec du méthanol. On obtient une poudre jaune, légèrement orangée. Malheureusement, l'analyse ^1H -RMN montre un mélange du salophène **II.6.6** avec les réactifs **II.6** et **II.8**.

En changeant le solvant de lavage pour l'éthanol, on parvient à obtenir le salophène **II.6.6** propre, sans la présence des réactifs de départ **II.6** et **II.8**, avec un rendement isolé de 70 % (Tableau 3.5). L'analyse ^1H -RMN confirme la formation du ligand **II.6.6**. L'analyse de diffraction de poudre de la poudre cristalline jaune-orangée confirme la formation de la forme cristalline du salophène **II.6.6**, connue dans la base de données « Cambridge Structural Database » (CSD) sous le code EKEYEA (Figure 3.21) (Reyes-Gutiérrez *et al.*, 2016). Ce composé n'a pu être recristallisé.

Nos résultats sont proches de ceux de James et son équipe, qui ont obtenu le salophène **II.6.6** en broyant l'aldéhyde **II.6** et la diamine **II.8** pendant 60 minutes à 25 Hz pour un rendement de 90 % (Ferguson *et al.*, 2014). La différence de rendement s'explique par le fait que James *et al.* mettent le broyat 36 h dans un four pour sécher le solide formé. Cela permet de déplacer l'équilibre vers la formation de la diimine par l'évaporation de l'eau formée par la réaction.

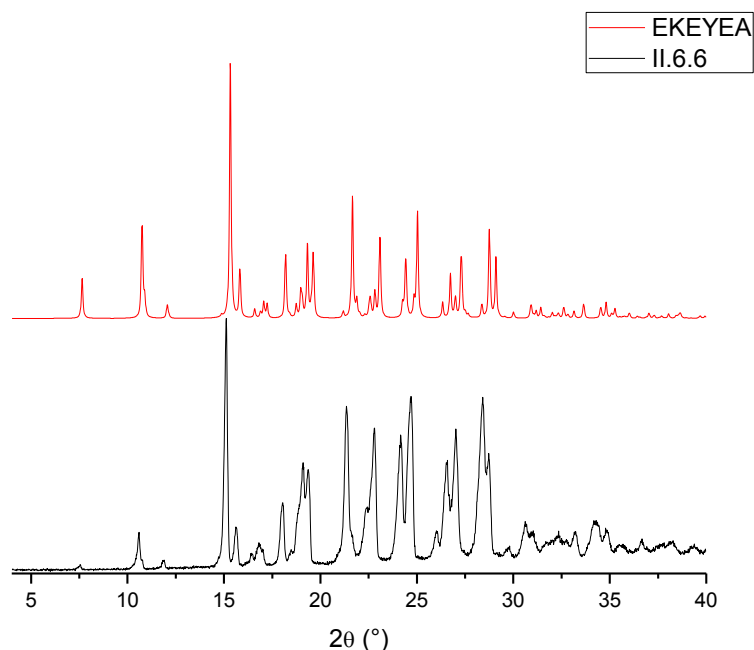


Figure 3.21 : Diffractogramme de poudre du salophène **II.6.6** synthétisé (bas) comparé à celui de la structure EKEYEA (haut).

Le salophène **II.6.6** a aussi été cristallisé et est disponible sous les codes CSD OPHSAL01 (Subrahmanyam *et al.*, 1982), OPHSAL10 (Pahor *et al.*, 1976) et OPHSAL11 (le solvant utilisé est le dichlorométhane) (Mota *et al.*, 2012). Ces structures sont identiques à la structure EKEYEA.

Il est aussi possible de synthétiser le salophène **II.6.6** en solution. Mota *et al.* synthétisent le salophène **II.6.6** en faisant réagir les réactifs dans une solution d'éthanol pendant 2h (Mota *et al.*, 2012). Après un lavage à l'éthanol du solide, ils obtiennent un rendement de 84 %. Reyes-Hutiérrez *et al.* ont synthétisé le salophène **II.6.6** en faisant réagir les réactifs dans une solution de méthanol à reflux pendant 4 h (Reyes-Gutiérrez *et al.*, 2016). Après le refroidissement de la solution et l'évaporation du méthanol, le solide est recristallisé dans le diéthyldéther pour obtenir un rendement de 61 %.

Dans le cas de la synthèse du salophène **II.5.5**, après le lavage à l'éthanol, l'analyse ^1H -RMN montre un mélange de différents produits (les réactifs, la monoimine et le salophène). Suite à ce résultat peu encourageant, nous avons décidé d'ajouter quelques gouttes d'un solvant polaire, le méthanol, pour essayer de faciliter la réaction. Avec 3 gouttes de méthanol en plus, on obtient, après un lavage à l'éthanol, une poudre orange cristalline. L'analyse ^1H -RMN confirme la formation du salophène **II.5.5** avec un rendement d'environ 60 % (Tableau 3.5). L'analyse de diffraction de poudre confirme la formation de la forme cristalline du salophène **II.5.5**, connue dans la base de données CSD sous le code MEPWUA (Figure 3.22) (Lo *et al.*, 2006). Le composé n'a pu être recristallisé.

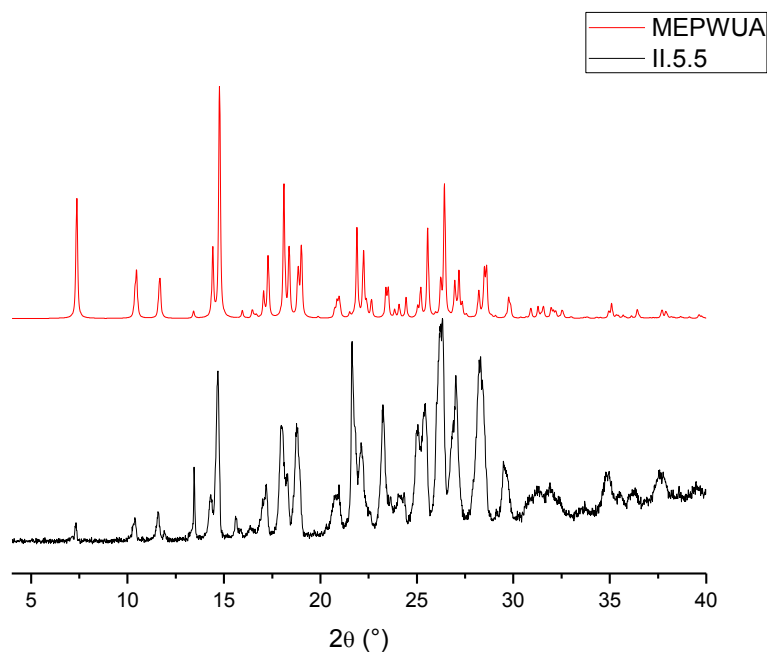


Figure 3.22 : Diffractogramme de poudre du salophène de **II.5.5** synthétisé (bas) comparé à celui de la structure MEPUWA (haut).

Le test de recristallisation du salophène **II.5.5** dans le DMSO deutéré, donna des cristaux d'un composé inattendu. On a obtenu la structure connue dans la base de données CSD sous le code TOHHED01 (Eltayeb *et al.*, 2007a). L'*o*-vanilline **II.5** et l'*o*-phénylènediamine **II.8** réagissent ensemble pour former une benzimidazoline **II.10**. Cette dernière subit une oxydation par l'oxygène de l'air pour former le composé 2-(1*H*-benzimidazol-2-yl)-6-méthoxy-phénol **II.11** (Figure 3.23). Notre observation est cohérente avec les travaux de Ryabukhin *et al.* (Ryabukhin *et al.*, 2006).

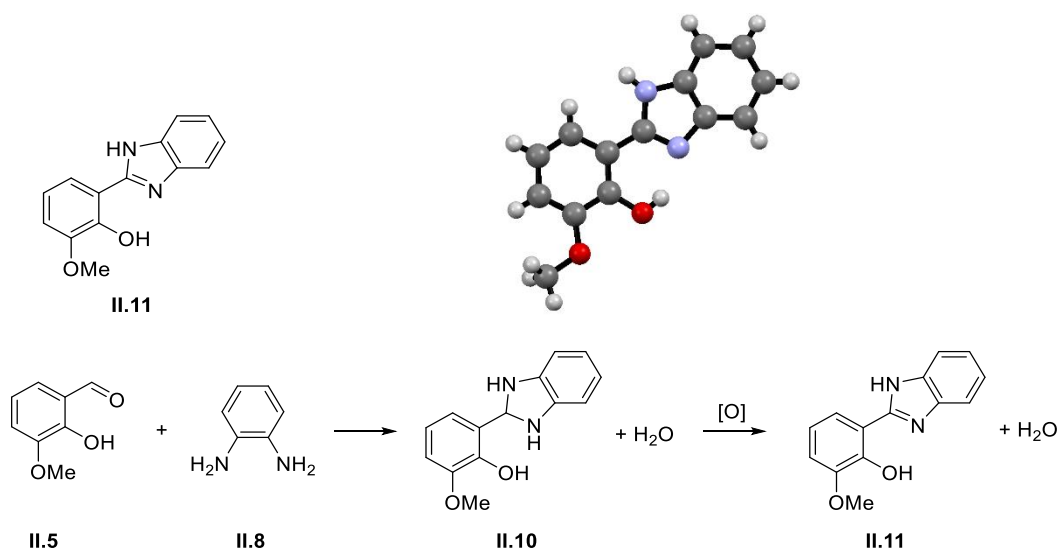


Figure 3.23 : Formule de structure simplifiée du composé **II.11** (haut, gauche), représentation de la structure 3D du composé **II.11** (structure TOHHED01) et schéma réactionnel de sa formation.

La structure cristallographique du salophène **II.5.5** est disponible sous les codes CSD MEPWUA01 (Liu *et al.*, 2006), MEPWUA02 (Wang *et al.*, 2009), MEPWUA03 (Vázquez-Fernández *et al.*, 2011), EDENEH (Chen *et al.*, 2007), EDENEH01 (Liu *et al.*, 2007) et EDENEH02 (Ding *et al.*, 2011).

Il est aussi possible de synthétiser le salophène **II.5.5** en solution. Un exemple est la synthèse proposée par Li *et al.* (Li *et al.*, 2014). En chauffant à 60 °C les réactifs pendant 3 h dans une solution de méthanol, les auteurs obtiennent le salophène **II.5.5** avec un rendement de 90 %.

Pour la synthèse du salophène **II.7.7**, après le lavage à l'éthanol, l'analyse ¹H-RMN montre qu'aucune réaction ne s'est produite. L'ajout de méthanol dans le broyage ne permet pas, dans ce cas-ci, la formation du salophène **II.7.7** (Tableau 3.5). Nous n'avons pas testé le chauffage du broyat car l'obtention de cette molécule n'était pas une priorité pour nos recherches. La justification de la non réactivité du composé nitré est la même que celle que nous avons déjà avancée pour la synthèse de l'imine **II.3.4** (voir 3.1.4).

Dans la base de données CSD, nous ne trouvons pas de formes cristallines du salophène **II.7.7**.

Il est par ailleurs possible de synthétiser le salophène **II.7.7** en solution. Un exemple est la synthèse proposée par Naeimi *et al.* (Naeimi *et al.*, 2013). Ceux-ci font réagir les réactifs dans du méthanol à température ambiante. Le solide obtenu est filtré et lavé avec du méthanol pour obtenir le salophène **II.7.7** avec un rendement de 92 %.

En comparant nos synthèses avec celles de la littérature, nous remarquons que nos synthèses sont plus rapides (de l'ordre de l'heure) et plus vertes (sans solvants, sans catalyseurs...), tout en ayant des rendements semblables ou un peu moindres.

3.2.2 Ligands asymétriques

La deuxième partie du travail consiste à synthétiser les salophènes asymétriques **II.6.5** et **II.6.7** en faisant réagir l'*o*-phénylènediamine **II.8** avec 1 équivalent de benzaldéhyde **II.6** et 1 équivalent de l'aldéhyde correspondant **II.5** et **II.7** (Figure 3.19 et Figure 3.24). Les salophènes asymétriques **II.6.5** à **II.6.7** peuvent aussi être synthétisés à partir de la monoimine **II.9** avec l'aldéhyde correspondant **II.5** et **II.7** (Figure 3.19 et Figure 3.25). Les résultats sont résumés dans le Tableau 3.6.

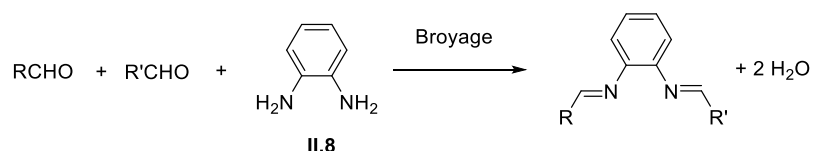


Figure 3.24 : Schéma réactionnel général pour la formation des salophènes asymétriques à partir de l'*o*-phénylènediamine **II.8**.

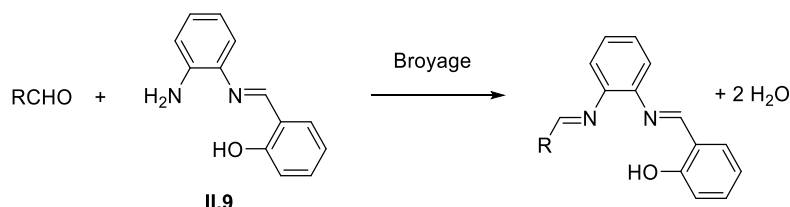
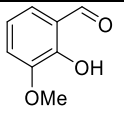
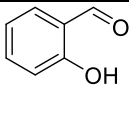
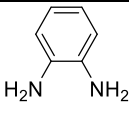
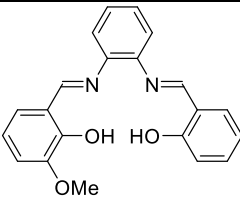
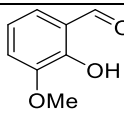
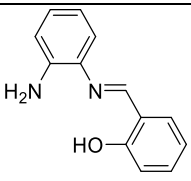
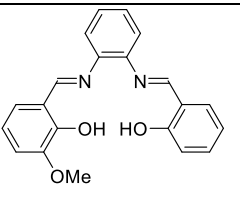
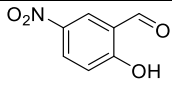
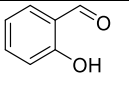
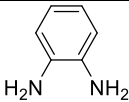
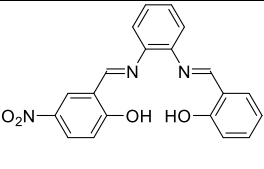
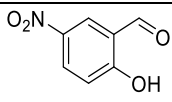
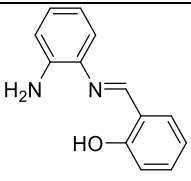
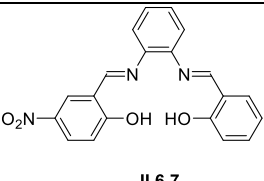


Figure 3.25 : Schéma réactionnel général pour la formation des salophènes asymétriques à partir de la monoimine **II.9**.

Tableau 3.6 : Données récapitulatives des synthèses des salophènes **II.6.5** et **II.6.7**.

RCHO (1 mmol)	R'CHO (1 mmol)	Amine (1 mmol)	Produit (imine)	Conditions et rendement
 II.5	 II.6	 II.8	 II.6.5	Broyage à sec 30 Hz 60 min Lavage à l'EtOH Mélange
 II.5		 II.9	 II.6.5	LAG (MeOH) 30 Hz 60 min Lavage à l'EtOH Mélange
 II.7	 II.6	 II.8	 II.6.7	Broyage à sec 30 Hz 60 min Lavage à l'EtOH 0 %
 II.7		 II.9	 II.6.7	LAG (MeOH) 30 Hz 60 min Lavage à l'EtOH 0 %

Pour la première synthèse du salophène **II.6.5**, à partir de l'*o*-phénylènediamine **II.8**, on obtient, après le lavage à l'éthanol, une poudre orange. L'analyse ^1H -RMN montre la formation du ligand **II.6.5** (Tableau 3.6). Mais une analyse de diffraction de poudre de ce même solide nous montre la présence d'un mélange de différents composés (Figure 3.26 et Figure 3.27 (noir)).

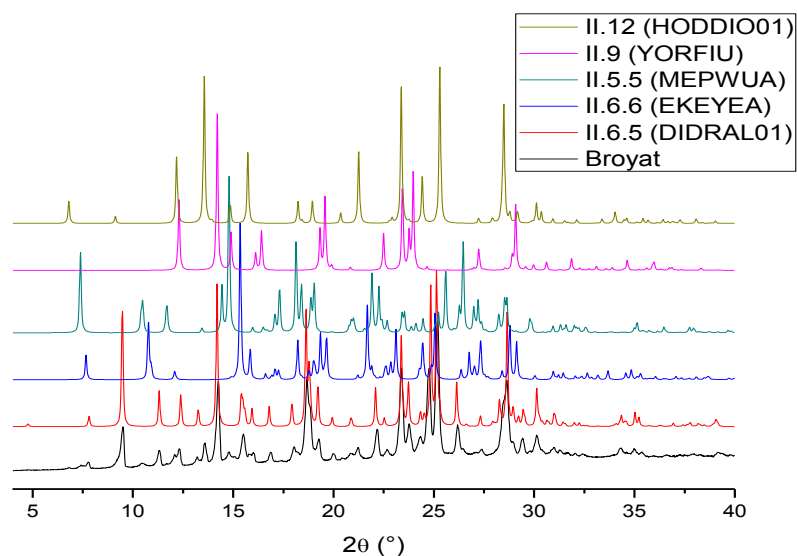


Figure 3.26 : Comparatif des diffractogrammes de poudre du broyat de l'*o*-phénylènediamine **II.8**, avec l'*o*-vanilline **II.5** et salicyaldéhyde **II.6** (noir), du salophène asymétrique **II.6.5** (DIDRAL01 ; rouge), du salophène symétrique **II.6.6** (EKEYEA ; bleu), du salophène symétrique **II.5.5** (MEPWUA ; vert), de la monoimine **II.9** (YORFIU, rose) et de la monoimine **II.12** (HODDIO01, kaki).

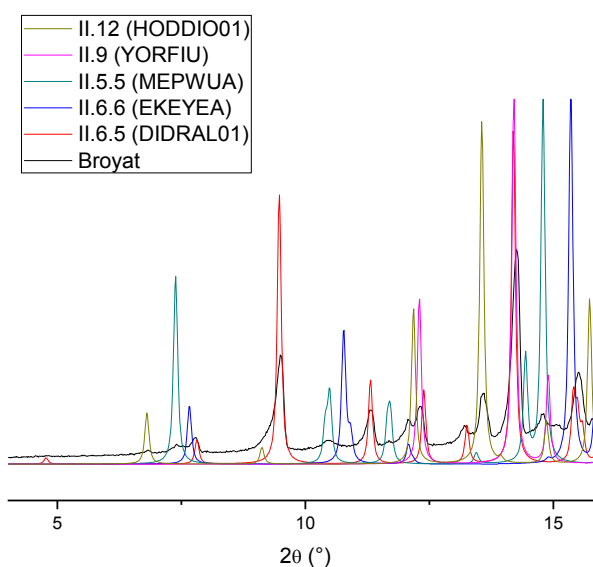


Figure 3.27 : Zoom de la Figure 3.26 (de 4 à 16 °).

Nous y retrouvons le salophène asymétrique **II.6.5** souhaité (code CSD : DIDRAL01 (Durak *et al.*, 2013) : pics principaux de diffraction : 7,7, 9,5, 11,3 et 14,2 ° (rouge)). Mais il y a aussi la présence du salophène symétriques **II.5.5** (code CSD : MEPWUA (Lo *et al.*, 2006) : pics principaux de diffraction : 7,4, 10,5, 11,7 et 14,8 ° (bleu)). Dans ce diffractogramme de poudre, nous ne visualisons pas la forme cristalline du salophène **II.6.6** (code CSD : EKEYEA (Reyes-Gutiérrez *et al.*, 2016) (bleu)), mais sa présence est confirmée par l'analyse de masse, où nous trouvons un pic à $m/z = 317,1277$ ($M + H^+$) (la masse exacte du composé **II.6.6** est de $316,12 \text{ g.mol}^{-1}$).

En analysant le diffractogramme de poudre de manière plus approfondie, nous retrouvons aussi les pics de diffraction des intermédiaires réactionnels monoamines **II.9** et **II.12** (Figure 3.28). En effet, les pics de diffraction à 12,3, 14,2 et 14,9 ° correspondent à la structure YORFIU (Kwiatkowski *et al.*, 1994) de la monoimine **II.9** (Figure 3.26, rose). Ceux à 6,8, 12,1 et 13,6 ° correspondent à la structure HODDIO01 (Türkmen *et al.*, 2013) de la monoimine **II.12** (Figure 3.26, kaki).

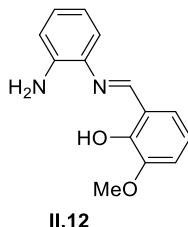


Figure 3.28 : Formule de structure simplifiée du composé **II.12**.

Ces différents composés sont le résultat des équilibres possibles lors de la formation des salophènes (Figure 3.29). Comme présenté lors de l'explication du schéma de formation classique des imines (voir Chapitre 1.5.3), les différents groupements imines formés peuvent être hydrolysés lors du broyage et reformer une amine, qui pourra elle-même réagir avec un aldéhyde présent dans le solide.

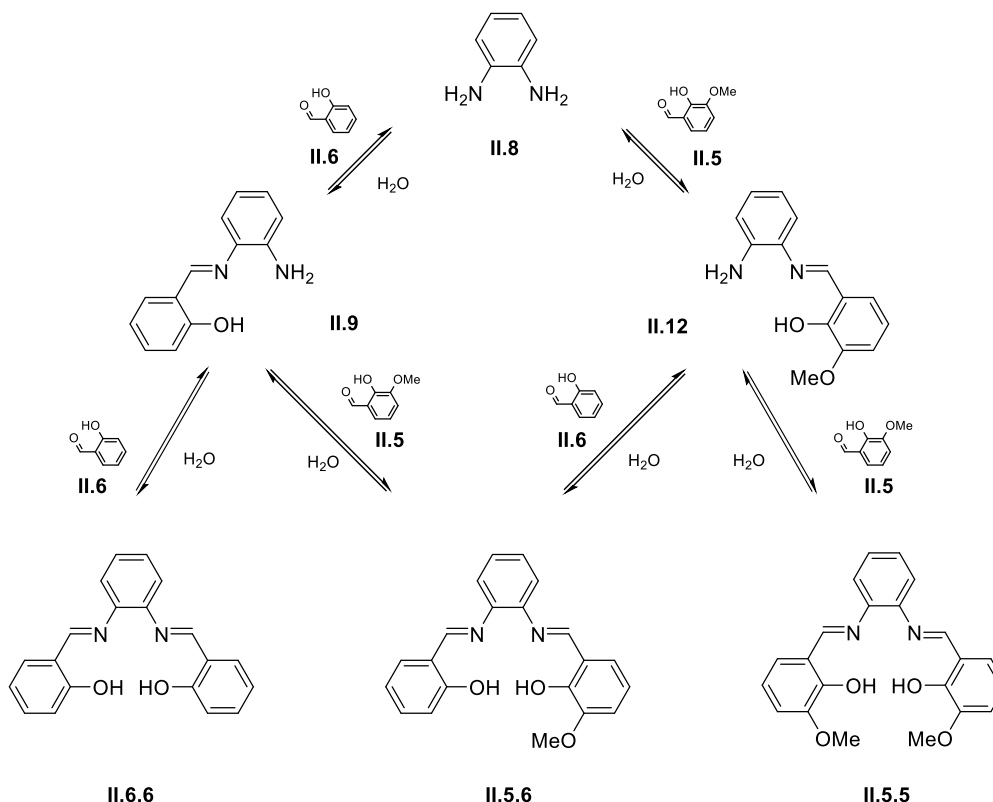


Figure 3.29 : Equilibre de réactions de formation à partir de l'*o*-phénylènediamine **II.8**, de l'*o*-vanilline **II.5** et du salicylaldehyde **II.6** des monoamines **II.9** et **II.12** et des salophènes **II.5.5**, **II.5.6** et **II.6.6**.

Pour la seconde synthèse, à partir de la monoamine **II.9**, on obtient, après le lavage à l'éthanol, une poudre orange amorphe. L'analyse ¹H-RMN montre la formation du ligand **II.6.5** (Tableau 3.6). Mais au vu du résultat précédent, nous mettons en doute la pureté de ce composé. Comme nous obtenons un solide amorphe, nous n'avons pas pu analyser par diffraction de poudre ce solide.

La dissolution du solide orange dans de l'éthanol chaud suivie de l'évaporation lente du solvant permettent la recristallisation du ligand **II.6.5**. La structure cristallographique obtenue est connue dans la base de données CSD sous le code DIDRAL (Durak *et al.*, 2013) (Figure 3.30).

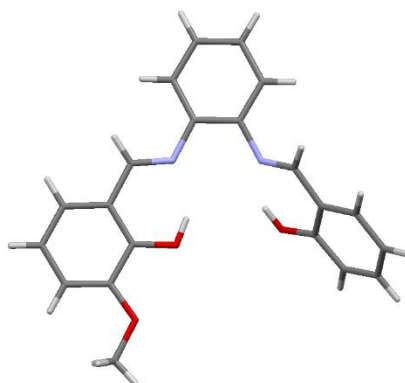


Figure 3.30 : Structure cristallographique du salophène **II.6.5** (CSD : DIDRAL).

Dans la littérature, Nejo *et al.* ont aussi synthétisé le salophène **II.6.5** (Nejo *et al.*, 2009). La synthèse consiste en l'agitation des réactifs 15 minutes à froid, puis pendant 4 jours dans une solution d'éthanol à température ambiante. Après filtration, le solide est lavé par de l'éthanol froid et ensuite par de l'éthanol chaud. Le rendement n'est pas mentionné. Une autre synthèse est proposée par Reich *et al.* (Reich *et al.*, 2004). La première étape consiste en l'ajout du salicyaldéhyde **II.6** lentement dans une solution d'*o*-phénylènediamine **II.8** dans de l'éthanol froid. Après 5 h de réaction, les auteurs filtrent et ajoutent ensuite l'*o*-vanilline **II.5**, qu'ils laissent réagir pendant une nuit. Ensuite, le salophène est recristallisé dans de l'éthanol pour un rendement de 80 %.

Pour la première synthèse du salophène **II.6.7**, à partir de l'*o*-phénylènediamine **II.8**, l'analyse ¹H-RMN montre que la réaction n'a pas eu lieu. On ne retrouve que les signaux des réactifs de départ (Tableau 3.6).

Dans la seconde synthèse, à partir de la monoamine **II.9**, l'analyse ¹H-RMN montre également que la réaction n'a pas eu lieu. On ne retrouve que les signaux des réactifs de départ (Tableau 3.6).

A nouveau, le dérivé nitro ne convient pas pour la synthèse de salophènes dans ces conditions expérimentales. Cela est cohérent avec les résultats précédents (voir les Chapitres 3.1.4 et 3.2.1).

Dans la base de données CSD, nous ne trouvons pas de formes cristallines du salophène **II.6.7**. Nous ne trouvons pas, non plus, de publications de synthèses du salophène **II.6.7**.

De façon générale, en comparant nos synthèses des différents salophènes avec celles de la littérature, nous remarquons que nos synthèses sont rapides mais nettement moins efficaces en terme de rendement car nous formons un mélange de différentes imines.

3.2.3 Complexes symétriques

La troisième partie du chapitre concerne la synthèse des complexes salophène/zinc symétriques **II.5.5Zn**, **II.6.6Zn** et **II.7.7Zn** en faisant réagir l'*o*-phénylènediamine **II.8** avec 2 équivalents de l'aldéhyde correspondant **II.5**, **II.6** et **II.7** et de l'acétate de zinc (Figure 3.19 et Figure 3.31). Les résultats sont résumés dans le Tableau 3.7. Les complexes symétriques peuvent aussi être synthétisés à partir du salophène correspondant **II.5.5** à **II.7.7** et de l'acétate de zinc (Figure 3.19 et Figure 3.32). Les résultats sont résumés dans le Tableau 3.8.

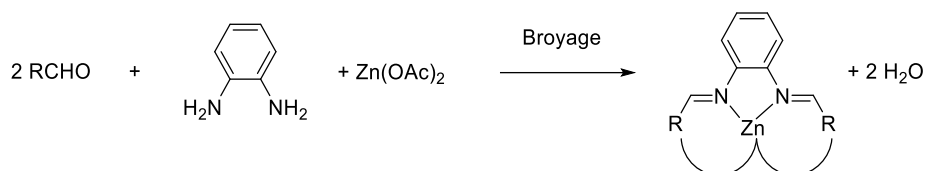


Figure 3.31 : Schéma réactionnel général pour la formation « one-pot » des complexes métalliques symétriques à partir de l'*o*-phénylènediamine **II.8**.

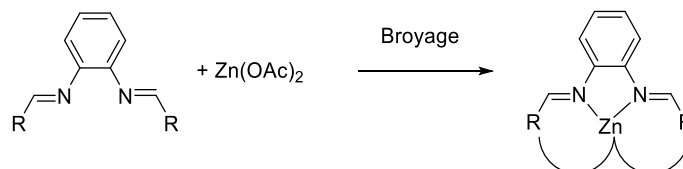
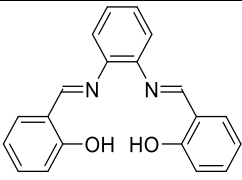
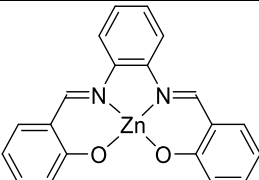
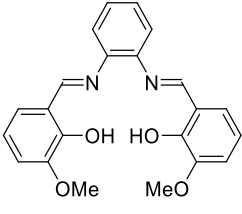
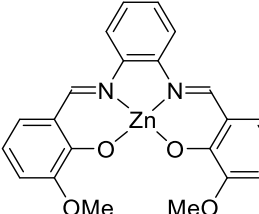


Figure 3.32 : Schéma réactionnel général pour la formation des complexes métalliques symétriques à partir du salophène correspondant.

Tableau 3.7 : Données récapitulatives des synthèses « one-pot » des complexes métalliques **II.5.5Zn**, **II.6.6Zn** et **II.7.7Zn**.

RCHO (2 mmol)	Amine (1 mmol)	Sel (1,2 mmol)	Produit (complexe métallique)	Conditions et rendement
 II.6	 II.8	ZnCl ₂	 II.6.6Zn	Broyage à sec 30 Hz 60 min Lavage à l'EtOH 0 %
 II.6	 II.8	Zn(OAc) ₂	 II.6.6Zn	Broyage à sec 30 Hz 60 min Lavage à l'EtOH 62 %
 II.5	 II.8	Zn(OAc) ₂	 II.5.5Zn	Broyage à sec 30 Hz 60 min Lavage à l'EtOH 64 %
 II.7	 II.8	Zn(OAc) ₂	 II.7.7Zn	LAG (MeOH) 30 Hz 60 min Lavage à l'EtOH > 90 %

Tableau 3.8 : Données récapitulatives des synthèses « one-pot » des complexes métalliques **II.5.5Zn** et **II.6.6Zn** à partir du salophène correspondant.

Salophène	Sel (1,2 mmol)	Produit (complexe métallique)	Conditions et rendement
 <p>II.6.6</p>	Zn(OAc) ₂	 <p>II.6.6Zn</p>	Broyage à sec 30 Hz 60 min Lavage à l'EtOH 89 %
 <p>II.5.5</p>	Zn(OAc) ₂	 <p>II.5.5Zn</p>	Broyage à sec 30 Hz 60 min Lavage à l'EtOH 60 %

Pour le premier essai de la synthèse du complexe **II.6.6Zn**, nous avons utilisé le chlorure de zinc II comme sel mais, après le broyage, l'analyse ¹H-RMN du broyat indique qu'il n'y a pas eu de réaction (Tableau 3.7).

Ce résultat serait dû au manque de réactivité du ZnCl₂. Le broyage serait insuffisant pour casser les liaisons Zn-Cl de ce sel inorganique. La dureté des cristaux d'un composé inorganique est généralement plus grande que celle d'un composé organique, généralement plus mou.

On a ensuite testé la même synthèse avec de l'acétate de zinc II à la place du chlorure de zinc II. Après le lavage à l'éthanol, on obtient un solide jaune amorphe. L'analyse ¹H-RMN montre la formation du complexe **II.6.6Zn** avec un rendement de 62 % (Tableau 3.7). Le composé n'a pu être cristallisé.

La synthèse du complexe **II.6.6Zn** a aussi été réalisée en partant de salophène **II.6.6**. Après le broyage, on obtient un solide jaune amorphe. L'analyse ¹H-RMN montre la formation du complexe **II.6.6Zn** avec un rendement de 89 % (Tableau 3.8). Le composé n'a pu être cristallisé.

Dans la base de données CSD, nous retrouvons une structure du complexe **II.6.6Zn**. Eltayeb *et al.* proposent la structure du complexe dans lequel le zinc est aussi complexé par une molécule de pyridine (Figure 3.33) (Eltayeb *et al.*, 2007b).

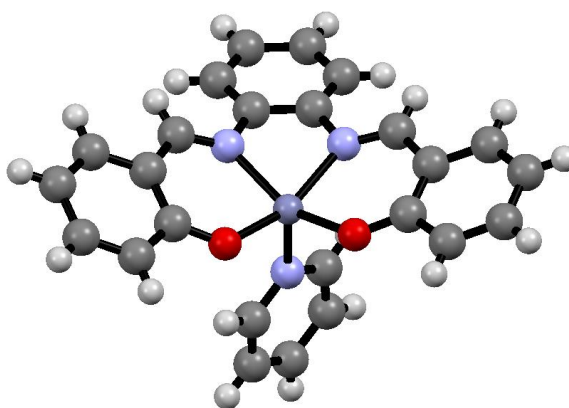


Figure 3.33 : Structure 3D du complexe **II.6.6** (CSD : LICMEQ).

Il existe un grand nombre de publications dans la littérature qui proposent une synthèse du complexe **II.6.6Zn**. L'une d'entre-elles est celle proposée par Dumur *et al.* (Dumur *et al.*, 2014). Elle consiste en la réaction entre le salicyaldéhyde **II.6** et le sel $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ pendant 30 minutes dans du méthanol. Ensuite la diamine **II.8** est ajoutée et la réaction est laissée sous agitation pendant une nuit. Le précipité est filtré et lavé pour donner le produit final avec un rendement de 79 %.

A l'état solide, Pradhan *et al.* proposent une synthèse avec un haut rendement, 99 %, (Pradhan *et al.*, 2010). Cependant, au contraire de notre synthèse, ils chauffent le broyat à 80 °C pour évacuer l'eau formée.

La synthèse du complexe **II.5.5Zn** à partir de la diamine **II.8** donne un solide jaune amorphe. L'analyse ^1H -RMN montre la formation du complexe **II.5.5Zn** avec un rendement de 64 % (Tableau 3.7). Le composé n'a pu être cristallisé.

La synthèse du complexe **II.5.5Zn** a aussi été réalisée en partant de salophène **II.5.5**. Après le lavage à l'éthanol, on obtient un solide jaune amorphe. L'analyse ^1H -RMN montre la formation du complexe **II.5.5Zn** avec un rendement de 60 % (Tableau 3.8). Le composé n'a pu être cristallisé.

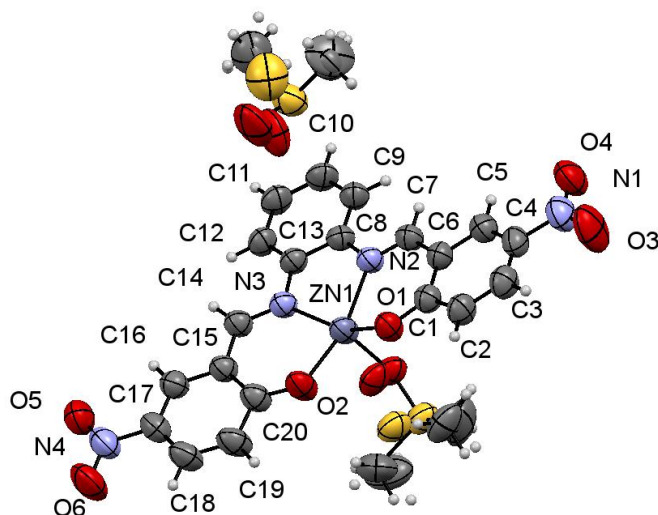
Dans la base de données CSD, nous ne trouvons pas de formes cristallines du complexe **II.5.5Zn**.

Il existe un grand nombre de publications dans la littérature qui proposent une synthèse du complexe **II.5.5Zn**. Dumur *et al.*, comme pour le complexe **II.6.6Zn**, propose une synthèse avec un rendement de 81 % (Dumur *et al.*, 2014).

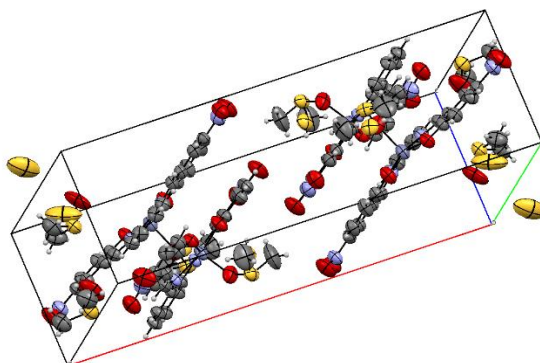
Malgré les résultats négatifs concernant la synthèse du salophène substitué avec deux groupements nitro **II.7.7**, nous avons testé la synthèse du complexe **II.7.7Zn** à partir de la diamine **II.8**. On obtient, après purification, un solide jaune cristallin. L'analyse ^1H -RMN montre la formation du complexe **II.7.7Zn** avec un rendement élevé (> 90 %) (Tableau 3.7). On suppose que l'atome de zinc sert de base pour la formation du complexe et stabilise la formation du ligand.

La poudre cristalline a été recristallisée dans une solution de DMSO, et la résolution de la structure ($R = 6,23\%$) a permis de confirmer la formation du complexe **II.7.7Zn** (Figure 3.34a). Le complexe **II.7.7Zn** cristallise dans une maille monoclinique $P2_1/c$ (Figure 3.34b). L'unité asymétrique contient une molécule du complexe **II.7.7Zn** et deux molécules de diméthylsulfoxyde (DMSO). Une molécule de DMSO vient, par son atome d'oxygène, complexer l'atome de zinc. La distance $\text{O}\cdots\text{Zn}$ est de 2,08(2) Å.

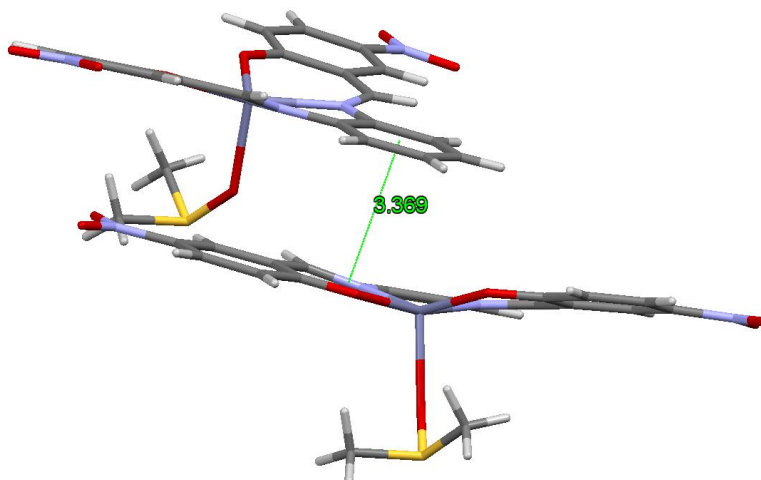
Les interactions intermoléculaires sont essentiellement observées entre le complexe **II.7.7Zn** et le solvant. Cependant, une interaction π - π stacking stabilise deux molécules **II.7.7Zn** entre-elles avec des distances de 3,36(9) Å (Figure 3.34c). Les plans nitro-aromatiques sont légèrement déviés par rapport au plan aromatique centrale avec des angles de 6,18 ° et 9,48 °. L'atome de zinc est légèrement attiré de 0,38 Å vers l'oxygène du DMSO par rapport au plan de chélation des azotes et des oxygènes (Figure 3.34d).



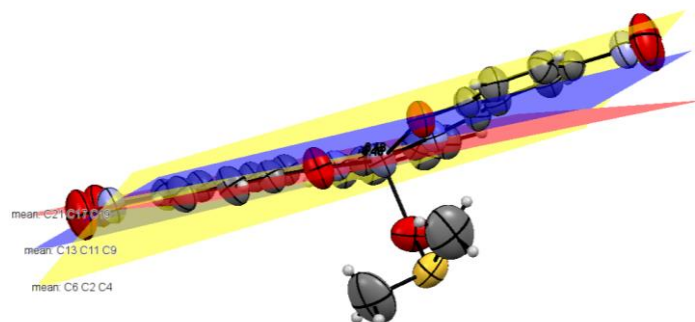
a)



b)



c)



d)

Figure 3.34 : a) Structure (ellipsoïde d'agitation thermique à 50 % de probabilité), avec numérotation des atomes lourds, du complexe **II.7.7** (une seule molécule de l'unité asymétrique est représentée), b) Représentation de la maille du complexe **II.7.7Zn** c) Représentation des interactions intermoléculaires d) Angles entre les plans aromatiques.

Dans la base de données CSD, nous ne trouvons pas d'autres formes cristallines du complexe **II.7.7Zn**.

Dans la littérature, Germain *et al.* proposent une synthèse du complexe **II.7.7Zn** (Germain *et al.*, 2008). Elle consiste en la réaction des réactifs dans de l'éthanol à reflux pendant 3 h. Le précipité est recristallisé dans un mélange EtOAc/DMSO pour un rendement de 80 %.

En comparant nos synthèses avec celles de la littérature, nous remarquons que nos synthèses sont plus rapides pour des rendements similaires.

3.2.4 Complexes asymétriques

La quatrième partie du travail consiste à synthétiser, en une étape, les complexes salophène/zinc asymétriques **II.6.5Zn** et **II.6.7Zn** en faisant réagir l'*o*-phénylènediamine **II.8** avec 1 équivalent de benzaldéhyde, 1 équivalent de l'aldéhyde correspondant **II.5** et **II.7** et de l'acétate de zinc (Figure 3.19 et Figure 3.35). Les résultats sont résumés dans le Tableau 3.9.

Les complexes asymétriques **II.6.5Zn** et **II.6.7Zn** peuvent aussi être synthétisés à partir de la monoimine **II.9** avec l'aldéhyde correspondant **II.5** et **II.7** et de l'acétate de zinc (Figure 3.19 et Figure 3.36). Les résultats sont résumés dans le Tableau 3.9.

Le complexe asymétrique **II.6.5Zn** peut aussi être synthétisé à partir du salophène **II.6.5** avec de l'acétate de zinc (Figure 3.19 et Figure 3.37). Les résultats sont résumés dans le Tableau 3.10.

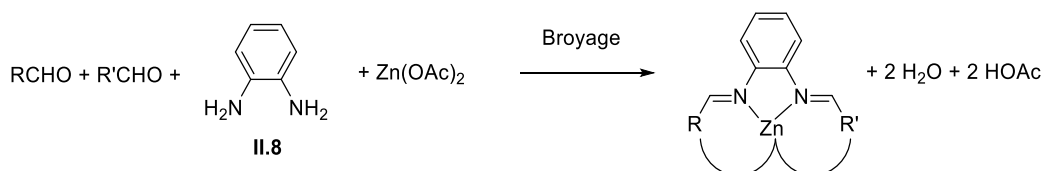


Figure 3.35 : Schéma réactionnel général pour la formation « one-pot » des complexes asymétriques à partir de l'*o*-phénylènediamine **II.8**.

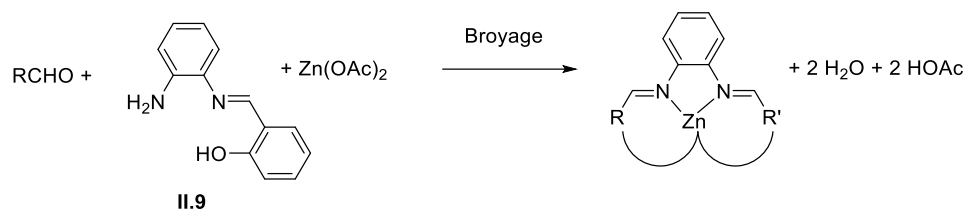


Figure 3.36 : Schéma réactionnel général pour la formation des complexes asymétriques à partir de la monoimine **II.9**.

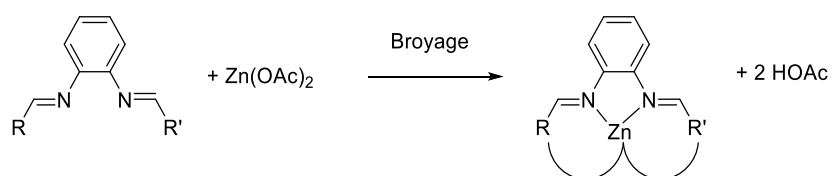


Figure 3.37 : Schéma réactionnel général pour la formation des complexes asymétriques à partir du salophène.

Tableau 3.9 : Données récapitulatives des synthèses « one-pot » des complexes métalliques II.6.5Zn et II.6.7Zn.

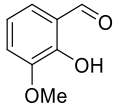
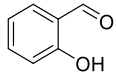
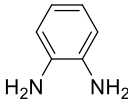
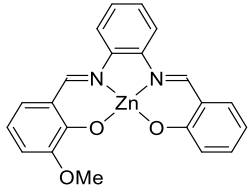
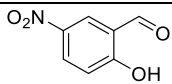
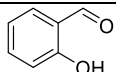
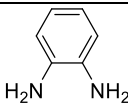
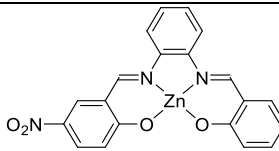
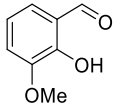
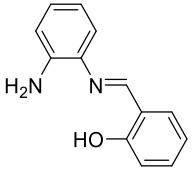
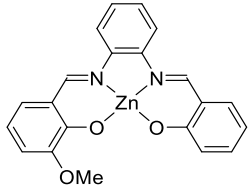
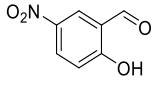
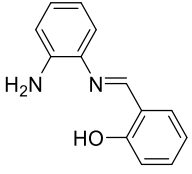
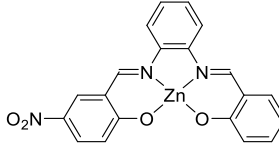
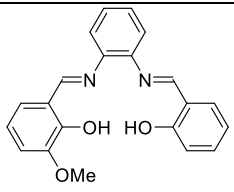
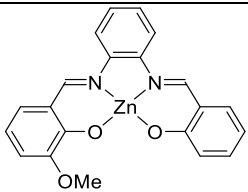
RCHO (1 mmol)	R'CHO (1 mmol)	Amine (1 mmol)	Sel (1,2 mmol)	Produit (Complexe)	Conditions et rendement
 II.5	 II.6	 II.8	Zn(OAc) ₂	 II.6.5Zn	Broyage à sec 30 Hz 60 min Lavage à l'EtOH Mélange
 II.7	 II.6	 II.8	Zn(OAc) ₂	 II.6.7Zn	Broyage à sec 30 Hz 60 min Lavage à l'EtOH 50 % (mélange)
 II.5		 II.9	Zn(OAc) ₂	 II.6.5Zn	LAG (MeOH) 30 Hz 60 min Lavage à l'EtOH Mélange
 II.7		 II.9	Zn(OAc) ₂	 II.6.7Zn	Broyage à sec 30 Hz 60 min Lavage à l'EtOH 29 % (mélange)

Tableau 3.10 : Données récapitulatives de la synthèse du complexe métallique II.6.5Zn à partir du salophène correspondant.

Salophène	Sel (1,2 mmol)	Produit (Complexe)	Conditions et rendement
 II.6.5	Zn(OAc) ₂	 II.6.5Zn	Broyage à sec 30 Hz 60 min Lavage à l'EtOH Mélange

La synthèse du complexe **II.6.5Zn** en partant de la diamine **II.8** et la synthèse du complexe **II.6.5Zn** en partant de la monoimine **II.9** donnent un solide jaune amorphe. L'analyse ¹H-RMN montre la

formation du complexe **II.6.5Zn** (Tableau 3.9). Mais l'analyse de masse nous montre la présence du complexe symétrique **II.5.5Zn** ($m/z = 439,0591$). Le composé n'a pu être cristallisé.

La synthèse du complexe **II.6.5Zn** a aussi été réalisée en partant de salophène **II.6.5**. Après le lavage à l'éthanol, on obtient un solide jaune amorphe. L'analyse ^1H -RMN montre la formation du complexe **II.6.5Zn** (Tableau 3.10). Mais comme nous avons utilisé le salophène asymétrique qui n'était pas pur, nous obtenons donc un mélange des différents complexes symétriques **II.5.5Zn** et **II.6.6Zn** et asymétriques **II.6.5Zn**.

Dans la base de données CSD, nous ne trouvons pas de formes cristallines du complexe **II.6.5Zn**. Nous ne trouvons pas, non plus, de synthèses du complexe **II.6.5Zn**.

Malgré le fait qu'on n'ait pas réussi à synthétiser le salophène **II.6.7**, nous avons testé la synthèse directe du complexe **II.6.7Zn** en partant de la diamine **II.8**. Après la purification, l'analyse ^1H -RMN montre la formation du complexe **II.6.7Zn** (Tableau 3.9).

La synthèse du complexe **II.6.7Zn** en partant de la monoimine **II.9** donne un solide jaune amorphe. L'analyse ^1H -RMN montre la formation du complexe **II.6.7Zn** (Tableau 3.9)

Suite aux résultats précédents concernant les synthèses de salophènes et de complexes asymétriques, nous avons décidé d'étudier plus attentivement les spectres ^1H -RMN, et plus particulièrement la zone des hydrogènes des imines (Figure 3.38). Nous y trouvons deux doublets avec des intégrations équivalentes.

Le premier doublet, entre 9,1 et 9,2 ppm correspond aux hydrogènes des imines du côté des groupements nitro. Le pic à 9,179 ppm est celui des 2 hydrogènes (H_a) du complexe symétrique **II.7.7Zn** et celui à 9,716 ppm correspond à l'hydrogène (H_b) du complexe asymétrique **II.6.7Zn**. Les pics se recouvrant, il n'est pas possible, dans ce cas-là, d'évaluer les proportions.

Par contre cela est faisable pour les pics des hydrogènes des imines du côté non substitué, entre 8,9 et 9,0 ppm. Le pic à 8,991 ppm est celui à l'hydrogène (H_c) du complexe asymétrique **II.6.7Zn** et celui à 8,975 ppm correspond aux deux hydrogènes (H_d) du complexe symétrique **II.6.6Zn**. Ces deux pics ont la même intégrale sur le spectre, mais ils correspondent, respectivement, à 1 et 2 hydrogènes. Nous pouvons donc affirmer que le rapport entre les composés **II.6.7Zn** et **II.6.6Zn** est de 2/1.

A la vue de ces observations, nous pouvons aussi conclure que la synthèse du complexe asymétrique **II.6.7Zn** mène en réalité à un mélange de 3 composés : le complexe asymétrique recherché **II.6.7Zn** et les deux complexes symétriques **II.6.6Zn** et **II.7.7Zn**. Les rapports observés sont de 2/1/1 et correspondent aux rapports statistiques de la formation de ces trois composés.

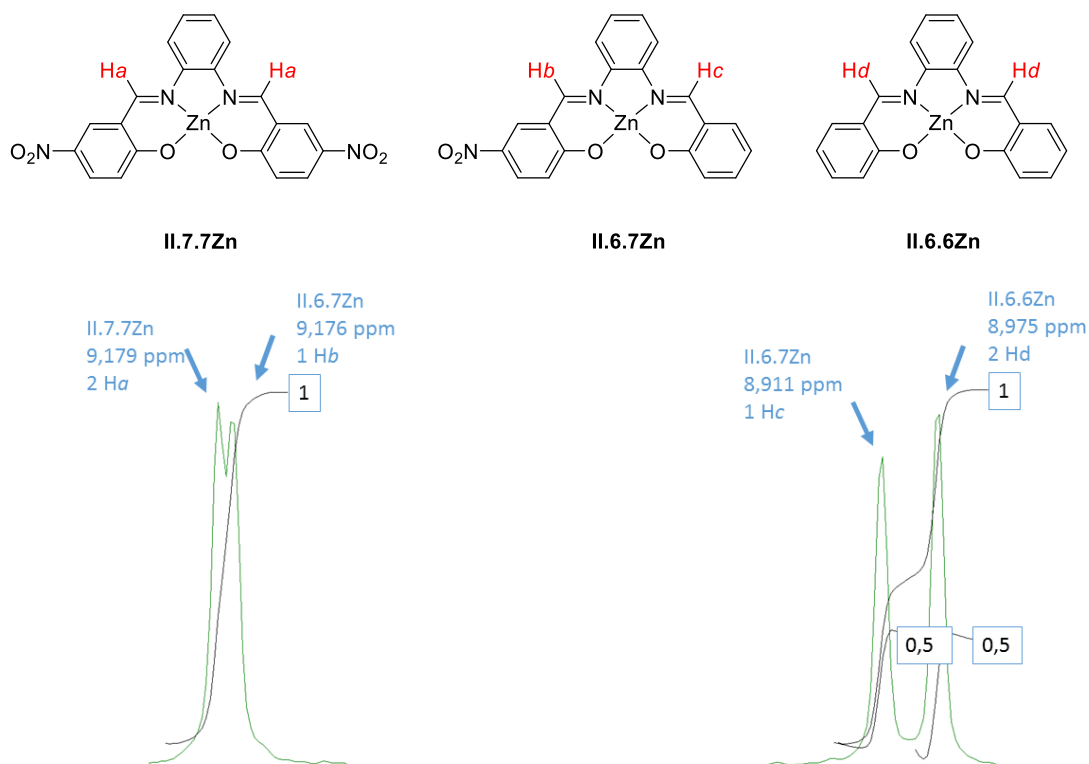


Figure 3.38 : Structures des composés **II.7.7Zn**, **II.6.7Zn** et **II.6.6Zn**, avec, en rouge, les hydrogènes étudiés, et vue agrandie du spectre ¹H-RMN du complexe asymétrique **II.6.7Zn**, reprenant la zone des hydrogènes des imines.

Dans la base de données CSD, nous ne trouvons pas de formes cristallines du complexe **II.6.7Zn**.

Dans la littérature, nous ne trouvons pas de synthèses du complexe **II.6.7Zn**.

Nos synthèses ont l'avantage d'être rapides mais ne sont pas spécifiques à la formation de complexes asymétriques, car nous retrouvons un mélange de composés symétriques et asymétriques.

3.2.5 Réflexion sur la monoimination

Nous nous sommes intéressés à la synthèse à l'état solide de la monoimine 2-[(*E*)-[(2-aminophényl)imino]méthyl]-phénol **II.9** dans le but de pouvoir former au départ de celle-ci des salophènes et des complexes asymétriques. Pour cela, nous avons fait réagir l'*o*-phénylènediamine **II.8** avec un équivalent de *N*-salicylaldéhyde **II.6** (Figure 3.39).

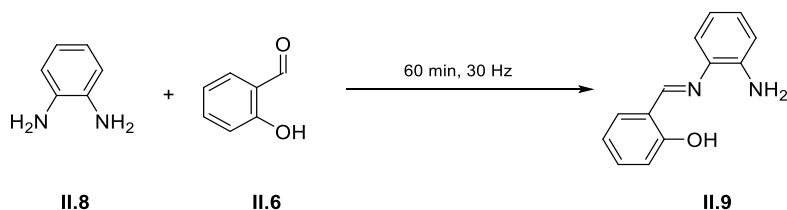


Figure 3.39 : Schéma réactionnel de la synthèse de la monoimine **II.9**.

Après 60 minutes de broyage à 30 Hz et lavage au méthanol, on récupère le salophène **II.6.6** avec un rendement de 18 % (Figure 3.40). L'analyse ¹H-RMN montre bien la formation du salophène **II.6.6**, mais avec une trace de la monoimine **II.9**. Le méthanol solubiliserait la monoimine **II.9**.

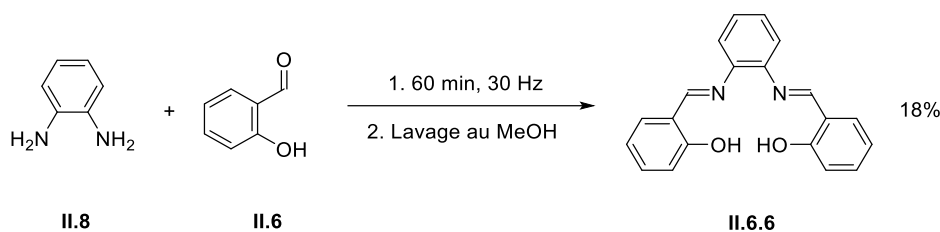


Figure 3.40 : Schéma réactionnel de la synthèse du salophène **II.6.6**.

On a ensuite répété cette synthèse sans effectuer de purification par lavage au méthanol. L'analyse ^1H -RMN du broyat montre la formation de la monoimine **II.9** et du salophène **II.6.6** avec un rapport de 2/1 (Figure 3.41) (Tableau 3.11). Ce rapport est calculé par les intégrales des pics des groupements hydroxyles. Afin de former sélectivement la monoimine **II.9**, on a répété la même synthèse en changeant le rapport des réactifs de départ. Avec le rapport **II.8/II.6** de 2/1, on obtient un rapport **II.9/II.6.6** de 11/1. Avec un rapport **II.8/II.6** de 4/1, on obtient un rapport **II.9/II.6.6** de 50/1 (Tableau 3.11).

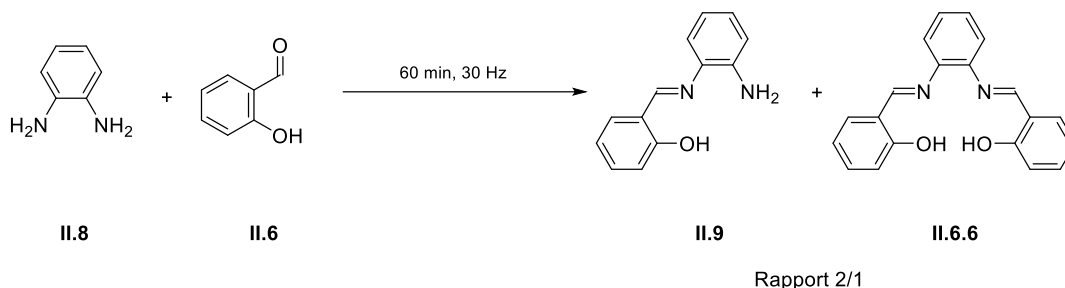


Figure 3.41 : Schéma réactionnel de la réaction de **II.8/II.6** : 1/1

Tableau 3.11 : Rapport de la formation des composés **II.9/II.6.6** en fonction du rapport des réactifs **II.8/II.6**.

Rapport réactif II.8/II.6	Rapport produits II.9/II.6.6	Rapport calculés II.9/II.6.6
1/1	2/1	2/1
2/1	11/1	12/1
4/1	50/1	56/1

Si l'on considère que les constantes de vitesse sont toutes équivalentes ($k_1 = k_2 = k_3 = k_4$) (Figure 3.42), ce qui correspond à la situation où toutes les amines ont la même réactivité, nous obtenons des rapports calculés proches des valeurs expérimentales (Tableau 3.11). Ces observations nous mènent à la proposition d'une équation de vitesse qui confirme les rapports expérimentaux (Equation 2.1). Cette équation s'explique par le fait que la diamine **II.8** possède deux fonctions amines identiques, ce qui mène à une concentration apparente doublée.

$$v = k. [II.8]^2. [II.6] \quad (\text{Equation 2.1})$$

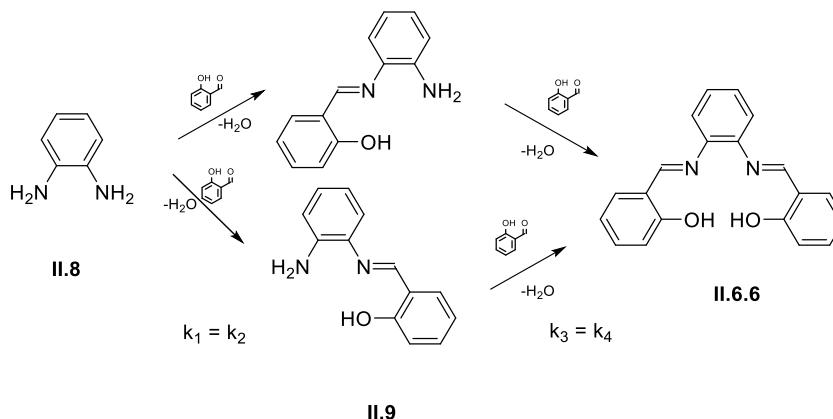


Figure 3.42 : Schéma des deux voies de synthèse du salophène **II.6.6** en passant par le composé **II.9**.

3.2.6 Conclusions

Dans cette partie de la thèse, on a démontré la possibilité de synthétiser, par broyage à sec, une série de salophènes symétriques et une série de complexes salophène/zinc symétriques avec des rendements moyens à bons. Dans certaines synthèses, l'utilisation de quelques gouttes de solvant (le méthanol) a permis de faciliter le broyage et la formation du produit souhaité.

Dans le cas des synthèses asymétriques, nous trouvons un mélange du composé asymétrique avec les deux composés symétriques correspondants, dans des rapports statistiques respectifs de 2/1/1. Les rendements estimés sont dès lors assez moyens.

L'utilisation du chlorure de zinc n'est pas adaptée à ce type de synthèse de complexes métalliques. L'acétate de zinc s'est par contre avéré une meilleure source d'ion métallique.

Les réactivités du salicylaldehyde **II.6** et de l'*o*-vanilline **II.5** sont équivalentes dans les synthèses proposées. Les rendements obtenus sont semblables. La réactivité du 5-nitrosalicylaldehyde **II.7** est assez particulière. Il n'a pas été possible de former de salophènes mais bien les complexes au zinc, avec un excellent rendement pour le complexe symétrique **II.7.7Zn**. La réactivité de l'aldéhyde **II.7** est moins forte mais les complexes formés seraient plus stables (ou moins solubles) dans l'éthanol.

On a adapté la purification en passant de l'utilisation du méthanol à l'éthanol. Ceci a permis d'obtenir des composés avec d'excellentes puretés, en évacuant les réactifs non-consommés, les éventuelles monoamines et l'acide acétique. Ces synthèses ont l'avantage d'être rapides, de l'ordre d'une heure, et n'ont besoin que d'un lavage rapide comme purification.

L'analyse de diffraction de poudres des phases cristallines obtenues a permis de confirmer la synthèse des salophènes correspondants en les comparant avec les données de la littérature. On a réussi à cristalliser un ligand salophène et un complexe salophène/zinc en présence de DMSO. Cette structure montre une pentachélation du zinc par le ligand et une molécule de DMSO.

4 Maléimides et phthalimides

Les résultats et discussions de ce chapitre sont le développement des résultats publiés (ou en préparation) dans les articles suivants :

- Dubois, J., Colaço, M., Wouters, J., 2014. Mechanochemistry, a method of choice in solid state synthesis. *Chimie Nouvelle* 117, 21-30.
 - o Contribution : Conception et réalisation d'une partie des expériences. Cristallisation des composés. Analyse des données.
- Dubois, J., Colaço, M., Rondelet, G., Wouters, J., 2016. Synthesis and crystallographic characterization of a maleimide derivative of tryptamine. *Crystals* 6, 153.
 - o Contribution : Conception et réalisation des expériences. Cristallisation des composés. Analyse des données.
- Colaço, M., Dubois, J., Wouters, J., 2015. Mechanochemical synthesis of phthalimides with crystal structures of intermediates and products. *CrystEngComm* 17, 2523-2528.
 - o Contribution : Participation à la conception et à la réalisation des expériences. Cristallisation des composés. Analyse des données.
- Dubois J., Fischer F., Emmerling F., Wouters J. Mechanochemical Synthesis of Dichlorophthalimides and Crystal Structures of Products and Intermediates. (En cours de rédaction).
 - o Contribution : Conception et réalisation d'une partie des expériences. Cristallisation des composés. Analyse d'une partie des données.

4.1 Maléimides

Dans cette partie, nous allons nous intéresser à la synthèse et la cristallisation de deux maléimides **III.1.2** et **III.1.3** en partant de l'anhydride maléique **III.1** et de deux amines différentes : la tryptamine **III.2** et le *L*-tryptophane **III.3** (Figure 4.1). Ces composés ont été préparés dans le cadre d'une étude de l'inhibition de DNMT (Rondelet *et al.*, 2016; Rondelet *et al.*, 2017).

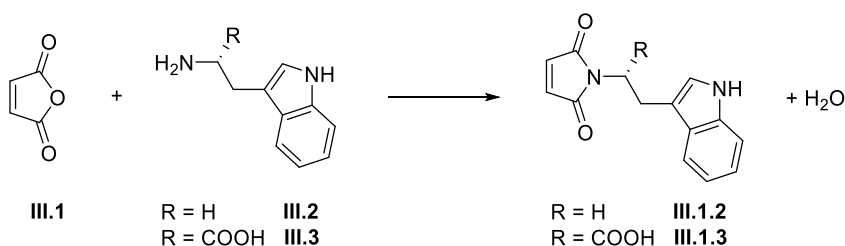


Figure 4.1 : Schéma réactionnel général de la synthèse des maléimides **III.1.2** et **III.1.3**.

Les synthèses classiques s'effectuent en solution, dans un solvant à reflux, suivie d'une ou plusieurs étapes de purifications (voir Chapitre 1.6.3). Pour le maléimide **III.1.2**, on peut citer les travaux de Raheem *et al.* (Raheem *et al.*, 2007), Liu *et al.* (Liu *et al.*, 2014) et Pal *et al.* (Pal *et al.*, 2003) et pour le maléimide **III.1.3**, ceux de Hamlyn *et al.* (Hamlyn *et al.*, 2006) et Ondrus *et al.* (Ondrus *et al.*, 2001). Notre objectif est de tester si une approche mécano-chimique (rapide, verte, propre ...) est possible pour ce type de composés.

4.1.1 Synthèse du maléimide **III.1.2**

Le premier test de la synthèse du maléimide **III.1.2** consiste au broyage à l'état solide de l'anhydride maléique **III.1** avec un équivalent de tryptamine **III.2**, 10 billes de 2 mm Ø, pendant 60

minutes à 30 Hz dans le vibrobroyeur Retsch MM400. L'avancement de la réaction est suivi par diffraction de poudre (Figure 4.2).

Après le broyage, l'analyse DRXp montre que les pics de diffraction des réactifs sont remplacés par des pics associés à une nouvelle structure cristalline. La recristallisation du broyat solide dans une solution MeOH/toluène mène à la formation de petits cristaux. L'analyse par diffraction RX de ceux-ci révèle que le produit obtenu n'est pas le maléimide **III.1.2**, mais bien un intermédiaire qui correspond à la forme ouverte de l'imide, le maléamide **III.1.2o** (Figure 4.3). L'analyse ^1H -RMN, avant recristallisation, montre une conversion supérieure à 95 %. La simulation du diffractogramme de poudre sur la base de la structure cristalline du composé **III.1.2o** correspond à celui obtenu après le broyage. On peut donc confirmer que le broyage permet de former une poudre cristalline correspondant à l'intermédiaire **III.1.2o**.

Pour obtenir le maléimide final **III.1.2**, nous avons procédé au chauffage, à 140 °C pendant 30 minutes, dans un bloc chauffant de l'amide **III.1.2o**. Nous remarquons que le solide fond. Malheureusement, nous n'avons pas obtenu, après plusieurs essais, la conversion de l'intermédiaire **III.1.2o** en maléimide désiré **III.1.2**. Une explication plausible de cette impossibilité de la formation de l'imide en utilisant des réactifs non-activés est liée à la réduction de la nucléophilie de l'intermédiaire amide conjugué **III.1.2o**. Ce résultat est en accord avec la littérature (Allen *et al.*, 2012; Lundberg *et al.*, 2014), qui présente la synthèse classique et non-catalysée d'amides.

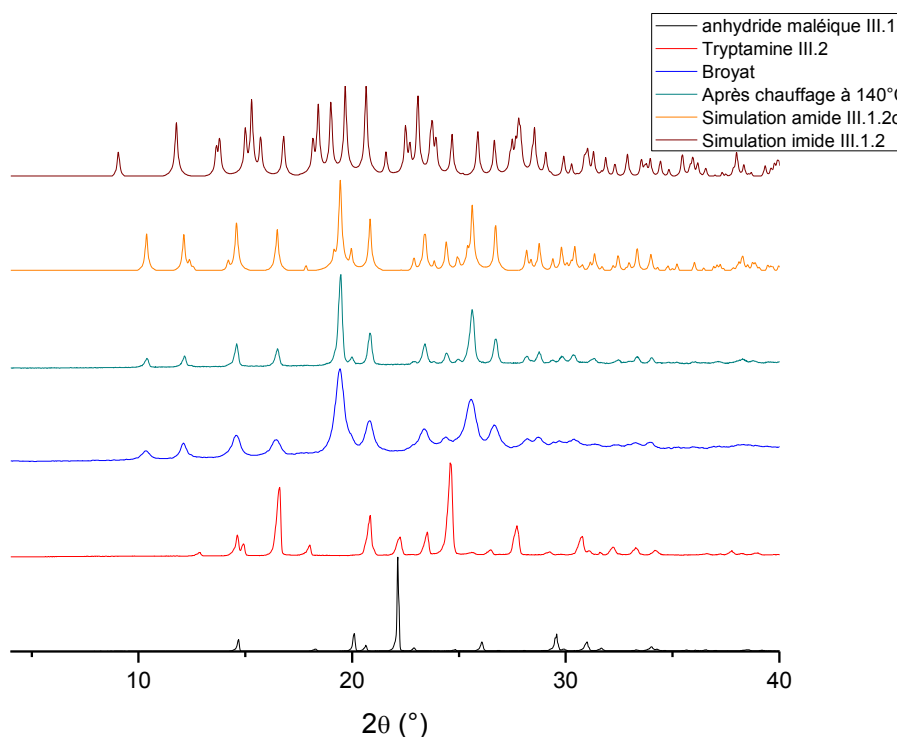


Figure 4.2 : Diffractogramme de poudre du suivi de la réaction entre l'anhydride maléique **III.1** et la tryptamine **III.2**. De bas en haut: anhydride maléique **III.1**, tryptamine **III.2**, broyat, après 30 min de chauffage à 140 °C, simulation à partir des données de la structure cristallographique du composé **III.1.2o** et simulation à partir des données de la structure cristallographique du composé **III.1.2**.

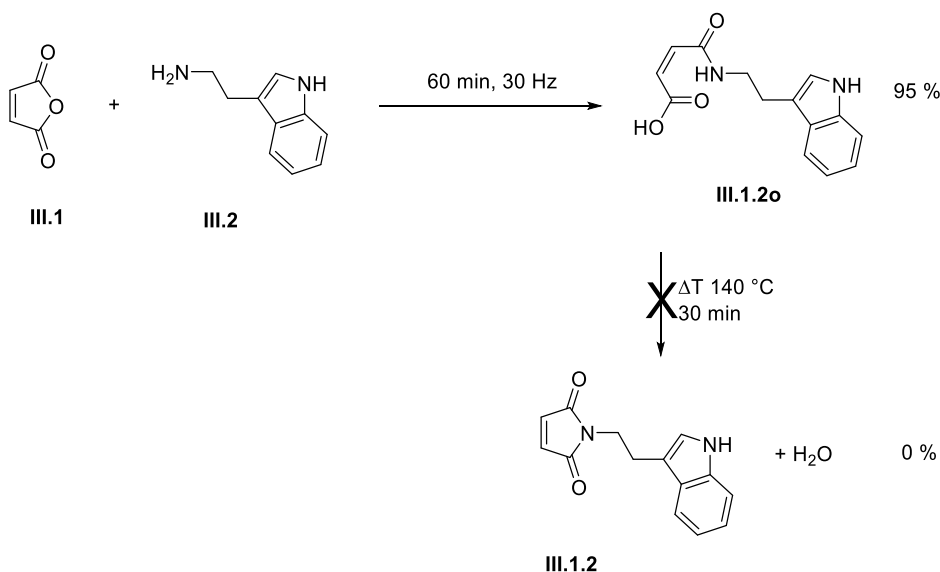


Figure 4.3 : Schéma réactionnel de la formation de l'imide **III.1.2** via l'intermédiaire **III.1.2o**.

Afin d'obtenir le maléimide **III.1.2**, nous avons développé une procédure basée sur un approche similaire décrite dans la littérature (Casimir *et al.*, 2002) (Figure 4.4).

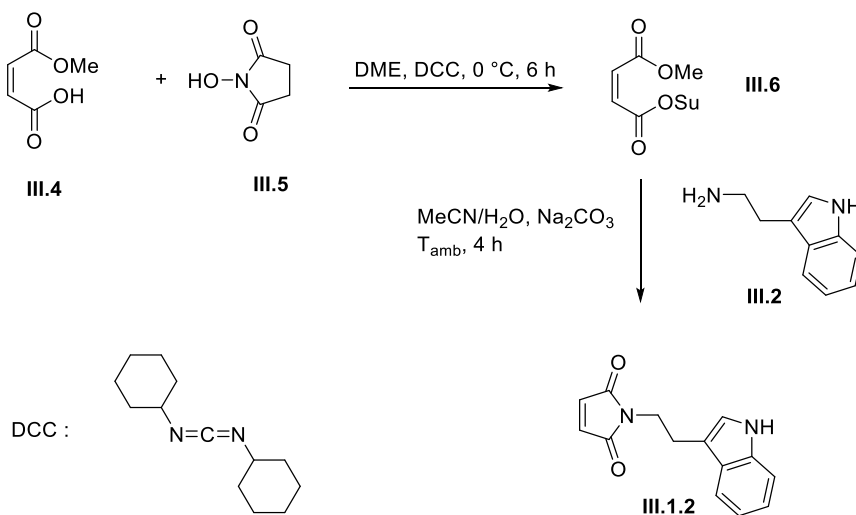


Figure 4.4 : Schéma réactionnel pour la synthèse du maléimide **III.1.2** se basant sur une approche de synthèse en solvant via un acide maléique activé. DME : diméthyléther; DCC : dicyclohexylcarbodiimide; OSu : *N*-oxysuccinimide.

En bref, on fait réagir le monométhylmaléate **III.4** avec le *N*-hydroxysuccinimide **III.5** pour former le méthylsuccinimidylmaléate **III.6**. Ensuite, la réaction de cet intermédiaire avec la tryptamine **III.2** donne le maléimide **III.1.2** avec un rendement supérieur à 80 %. Le produit final est recristallisé dans une solution d'acétonitrile.

La forme intermédiaire **III.1.2o** (Figure 4.5a), obtenue par le broyage de l'anhydride maléique **III.1** avec la tryptamine **III.2**, cristallise dans une maille monoclinique $P2_1/n$. La structure du maléimide **III.1.2** (Figure 4.5b) est obtenue par une réaction classique en solvant et cristallise dans une maille orthorhombique $P2_12_12_1$ (Figure 4.5b).

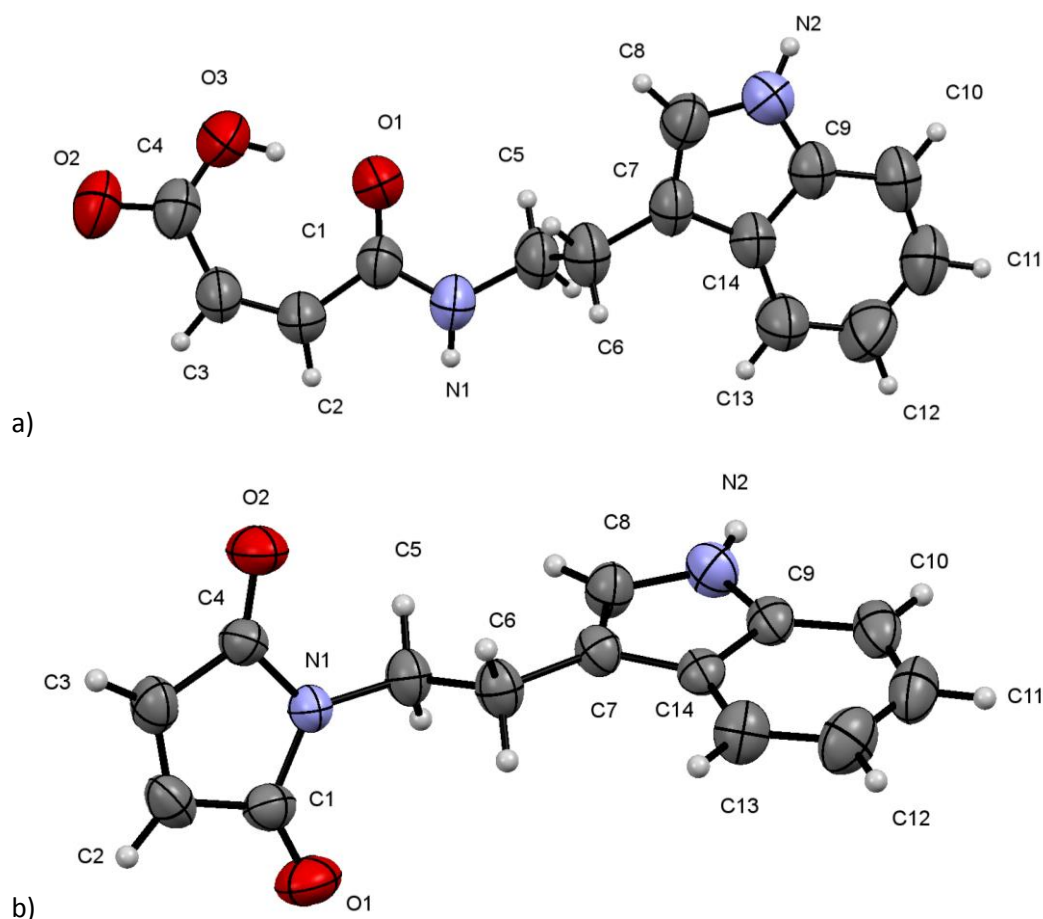


Figure 4.5 : Structure (ellipsoïde d'agitation thermique à 50 % de probabilité), avec numérotation des atomes lourds, du a) maléamide **III.1.2o** et du b) maléimide **III.1.2**.

L'azote N1 du motif maléimide du composé **III.1.2** est hybridé sp_2 (la somme des angles de valence approche 360° , $C1-N1-C5 = 125.9(2)^\circ$, $C4-N1-C5 = 124.4(2)^\circ$, $C1-N1-C4 = 109.7(2)^\circ$ et les distances de liaisons C-C et C-N sont intermédiaires entre la simple et la double liaison (distances en Å : $N1-C1 : 1,380(4)$, $C1-C : 1,482(4)$; $C2-C3 : 1,306(4)$; $C3-C4 : 1,480(4)$ et $C4-N1 : 1,377(3)$). Cela sous-entend qu'il y a une délocalisation électronique dans le cycle. On retrouve un pont hydrogène intermoléculaire (Tableau 4.1).

Tableau 4.1 : Géométrie des ponts hydrogène de la structure de l'imide **III.1.2**.

D—H...A	D—H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D—H...A ($^\circ$)
N2—H2...O2i	0,86	2,30	2,952(3)	133

Code de symétrie: (i) $-x-\frac{1}{2}, -y+1, z-\frac{1}{2}$.

Dans l'intermédiaire **III.1.2o**, l'azote N1 est lié au $C1=O$ et forme un amide. Ce groupe est conjugué au motif $C2=C3-C4OOH$. Cela est déduit des longueurs de liaison (distances en Å : $N1-C1 : 1,323(3)$; $C1-O1 : 1,238(3)$; $C1-C2 : 1,471(4)$; $C2-C3 : 1,330(4)$; $C3-C4 : 1,479(3)$; $C4-O2 : 1,220(3)$ et $C4-O3 : 1,291(3)$). Dans le motif maléamide, on observe un pont hydrogène intramoléculaire $O3-H3O...O1$ et deux intermoléculaires (Tableau 4.2).

Tableau 4.2 : Géométrie des ponts hydrogène de la structure de l'amide **III.1.2o**.

D—H...A	D—H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D—H...A (°)
O3—H3O...O1	0,82	1,68	2,490(3)	171
N2—H2...O1i	0,86	2,09	2,938(3)	169
N1—H1...O2ii	0,86	2,18	2,941(3)	147

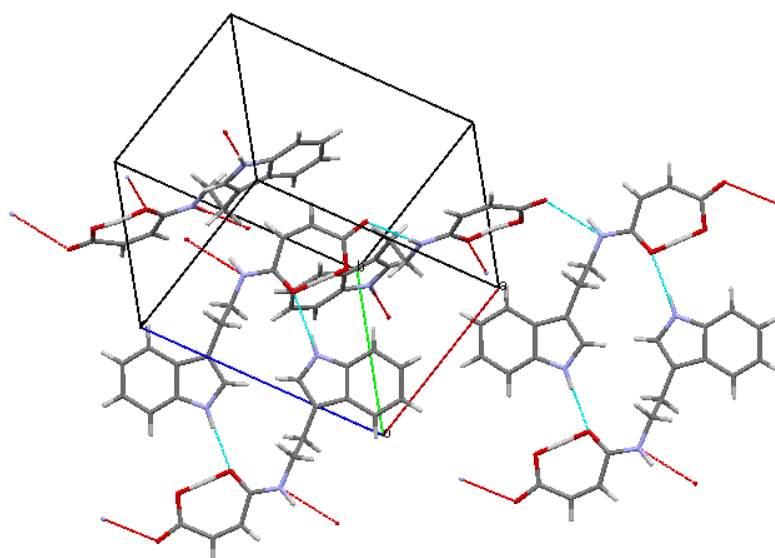
Code de symétrie: (i) $-x+1, -y+1, -z$; (ii) $-\frac{1}{2}+x, \frac{1}{2}-y, \frac{1}{2}+z$.

La conformation générale des deux structures est différente. Pour le composé **III.1.2**, le noyau aromatique indole est presque perpendiculaire au noyau maléimide. L'angle entre les deux plans est de 68,6(2) °. Dans la forme ouverte **III.1.2o**, le noyau indole est quasi parallèle au motif maléamide. L'angle entre les deux plans est de 6,9(2) °. Cela est aussi reflété dans les valeurs des angles de torsions qui peuvent être mesurés sur la structure (Fichier CIF JD **III.1.2o**).

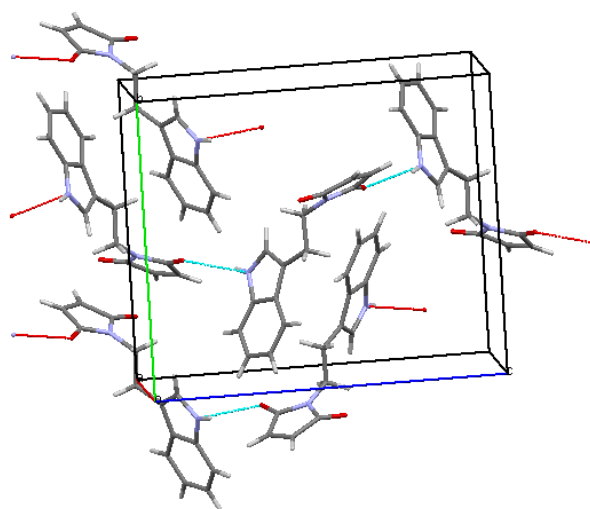
Dans les deux composés, l'azote N2 du noyau indole est un donneur de pont hydrogène (Tableau 4.1 et Tableau 4.2). Pour l'amide **III.1.2o**, la position de l'hydrogène sur l'atome O3 a été déterminée par la densité électronique résiduelle. Cet atome H est impliqué dans un pont hydrogène intramoléculaire fort avec l'oxygène O1 du carbonyle du motif amide (Tableau 4.2).

Dans le packing cristallin du composé **III.1.2**, en plus du pont hydrogène intermoléculaire N2...O2 (longueur = 2,952(3) Å), une interaction T-shaped π - π est observée entre le noyau indole et celui du motif maléimide (Figure 4.6a). La distance entre les centroïdes est de 4,421(2) Å et l'angle dièdre est de 41,5 ° (Cg(1) est le centroïde du cycle à 5 N1-C1-C2-C3-C4 et Cg(2) est le centroïde du cycle à 6 C9-C10-C11-C12-C13-C14). Il y a aussi une interaction C-H... π entre C3-H3 et Cg(2)i avec une distance de 3,631(3) Å (i = $1/2-x, 1-y, 1/2+z$).

Dans le packing cristallin du composé **III.1.2o**, en plus des ponts hydrogène impliquant N1, N2, O1, et O2, une interaction π - π stacking est observée entre le noyau indole et le motif pseudo-cyclique maléamide (Figure 4.6b).



a)



b)

Figure 4.6 : Empilements cristallins des structures de a) **III.1.2o** et de b) **III.1.2**.

Au regard de cette structure de l'amide **III.1.2o**, nous pouvons essayer de comprendre la raison de la stabilité de l'intermédiaire. Le groupement acide carboxylique, en faisant un pont hydrogène avec la partie carbonyle de l'amide, se positionne dans le même plan que l'azote de l'amide. L'azote, dans cette structure stable, ne peut donc pas effectuer une attaque nucléophile sur le carbone de l'acide carboxylique et former l'imide final. Globalement, un acide carboxylique est moins électrophile qu'un anhydride.

Dans la base de données CSD, nous ne trouvons pas d'autres formes cristallines du maléamide **III.1.2o** et du maléimide **III.1.2**.

4.1.2 Synthèse du maléimide **III.1.3**

La seconde partie du chapitre consiste à la synthèse du maléimide **III.1.3**. Le broyage à l'état solide implique l'anhydride maléique **III.1** avec un équivalent de *L*-tryptophane **III.3**, 10 billes de 2 mm Ø, pendant 60 minutes à 30 Hz dans le vibrobroyeur Retsch MM400 (Figure 4.1).

Comme dans le cas de la synthèse du composé **III.1.2**, on retrouve la forme ouverte, l'amide **III.1.3o** (Figure 4.7). Après la purification sur une colonne de silice, on obtient un rendement de 98 % (déterminé par ^1H -RMN). Le composé n'a pu être cristallisé.

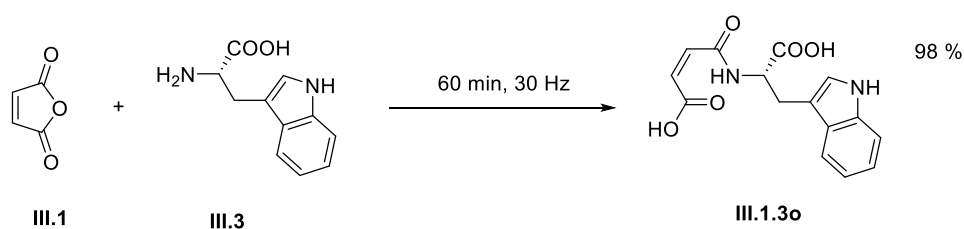


Figure 4.7 : Schéma réactionnel de la synthèse du maléamide **III.1.3o**.

Pour tenter d'obtenir le composé **III.1.3**, l'intermédiaire **III.1.3o** a été chauffé afin de fournir l'énergie nécessaire pour former le maléimide. Pour déterminer la température maximale à laquelle le composé peut-être chauffé sans se dégrader, des échantillons de l'intermédiaire sont chauffés à différentes températures durant 15 minutes grâce à un bloc chauffant. On commence à chauffer à 80 °C puis on augmente la température par palier d'environ 10 °C toutes les 15 minutes. On observe une ébullition à partir de 132 °C et on constate que la coloration des échantillons passe progressivement du jaune à l'orange (Figure 4.8).

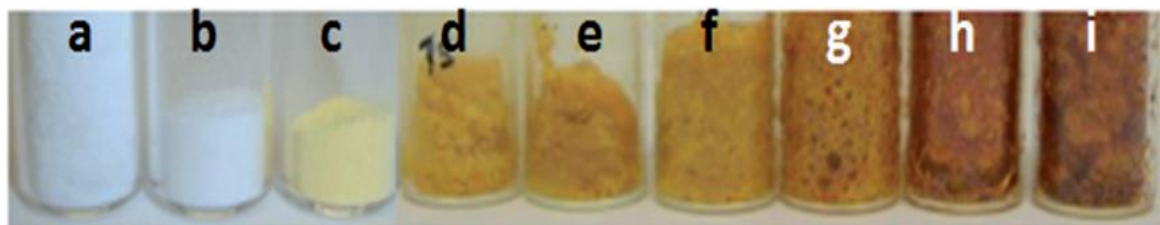


Figure 4.8 : Changement de couleur au cours des différentes étapes de synthèse de l'imide **III.1.3** et l'amide **III.1.3o** : a) anhydride maléique **III.1**, b) L-tryptophane **III.3**, c) après 60 min de broyage, d) chauffage pendant 15 min à 100 °C, e) chauffage pendant 15 min à 110 °C, f) chauffage pendant 15 min à 120 °C, g) chauffage pendant 15 min à 130 °C, h) chauffage pendant 15 min à 145 °C, i) chauffage pendant 15 min à 160 °C.

Les analyses par ^1H -RMN réalisées sur les échantillons montrent l'apparition de nouveaux pics correspondant aux protons du composé **III.1.3**. Cependant, au-delà de 132 °C, le spectre montre une série de pics non-assignables qui sont probablement dus à la décomposition du produit à ces températures. Une seconde manipulation a donc été envisagée en chauffant un échantillon de l'intermédiaire à 120 °C durant 5 heures. L'analyse ^1H -RMN du broyat réactionnel permet de montrer l'apparition de pics correspondant certainement au composé **III.1.3o**. L'analyse ^1H -RMN du brut chauffé montre l'apparition du composé **III.1.3** mais en mélange avec sa forme ouverte **III.1.3o**. Le produit final **III.1.3** n'a pu être purifié et cristallisé.

Dans la base de données CSD, nous ne trouvons pas de formes cristallines du maléimide **III.1.3**.

4.1.3 Conclusions

Nos résultats relatifs à la synthèse des deux maléimides montrent que le broyage à l'état solide d'un anhydride maléique avec une amine primaire mène à la formation du maléamide correspondant, mais pas le maléimide désiré. Cela est dû au manque de réactivité de l'amide intermédiaire. Le broyage n'est donc pas suffisant, à lui seul, pour conduire à la synthèse de maléimides. Cependant, il permet de former un intermédiaire qui peut mener au produit final par chauffage.

Le chauffage du broyat peut mener à la synthèse du maléimide dans le cas **III.1.3**, mais n'a pu être observé dans le cas **III.1.2**. Néanmoins, le maléimide **III.1.2** a pu être synthétisé par une voie avec solvant avec un bon rendement, à partir d'un acide maléique activé.

L'analyse structurale des composés **III.1.2** et **III.1.2o** cristallisés confirme la structure des composés et a mis en évidence la présence de ponts hydrogène et des interactions de van der Waals des noyaux aromatiques.

4.2 Dérivés du RG108

Dans la suite de notre travail, nous allons nous inspirer des résultats de l'anhydride maléique **III.1** sur une autre famille de composés, les anhydrides phthaliques, et plus particulièrement du RG108 (voir chapitre 1.6.2). Les anhydrides phthaliques étudiés sont l'anhydride phthalique **III.7** et l'anhydride 4-carboxyphthalique **III.8**. Les deux amines primaires sont la tryptamine **III.2** et la *L*-tryptophane **III.3** (Figure 4.9). Les données physiques des produits de synthèse par broyage suivi du chauffage sont reprises dans le Tableau 4.3.

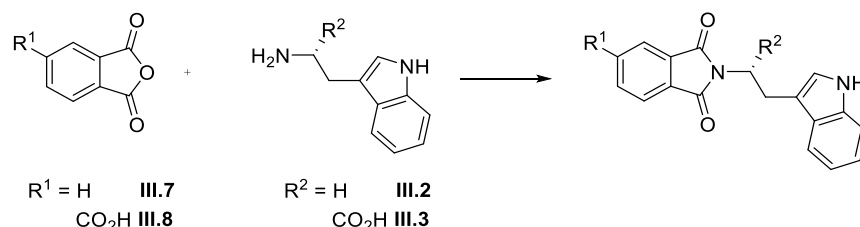


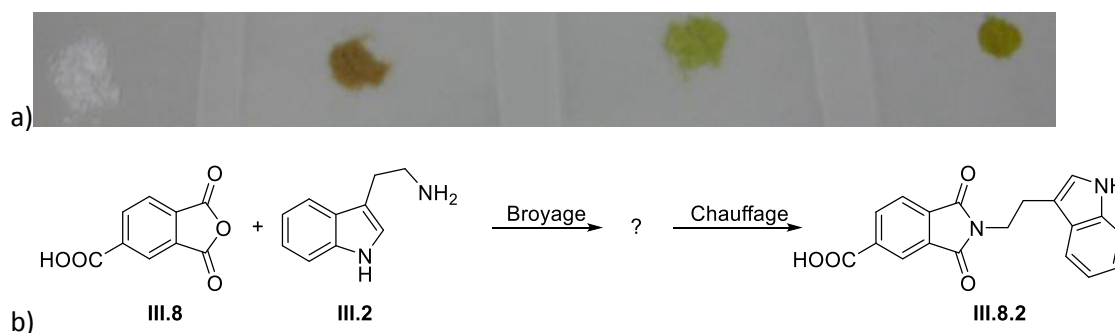
Figure 4.9 : Schéma réactionnel général de la synthèse des imides **III.7.3**, **III.8.2** et **III.8.3**.

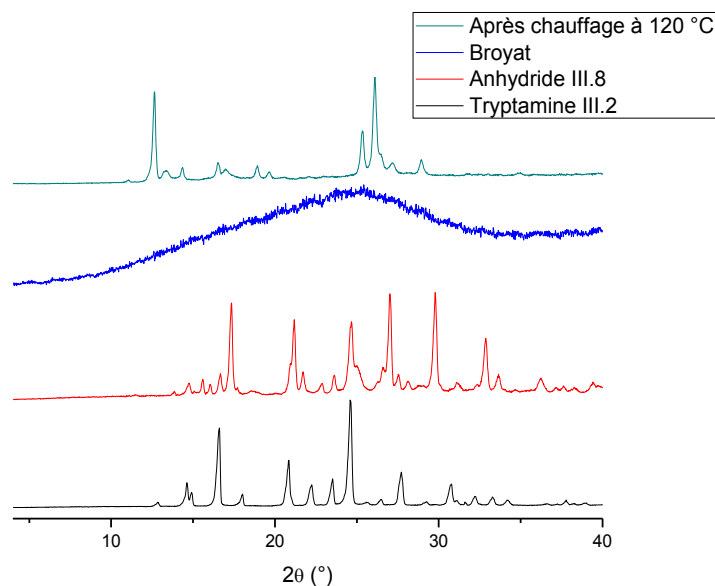
Tableau 4.3 : Données physiques des produits de synthèse des phtalimides **III.7.3**, **III.8.2** et **III.8.3**.

Réactifs	III.7 et III.3	III.8 et III.2	III.8. et III.3
Couleur du broyat	Jaune	Jaune	Jaune
T _{fus} (°C)	126	148	> 260
Solide	Amorphe	Amorphe	Amorphe
ΔT (°C)	120	120	160
Couleur	Orange	Orange	Jaune
T _{fus} (°C)	126	-	> 260
Solide	Vitreux	Vitreux	Phase cristalline

Le broyage de l'anhydride phthalique **III.7** avec le *L*-tryptophane **III.3** mène à un broyat amorphe jaune, et le chauffage à 120 °C mène à la formation d'un solide vitreux orange. L'analyse ¹H-RMN prouve la formation du phtalimide **III.7.3** (ou **RG108**).

La synthèse du phtalimide **III.8.2** est aussi intéressante. Le broyage de l'anhydride 4-carboxyphthalique **III.8** (solide blanc) avec la tryptamine **III.2** (solide brun clair) donne un solide amorphe jaune clair. Après chauffage, on obtient une poudre cristalline jaune foncée dont la recristallisation dans l'EtOAc donne des cristaux jaunes. L'analyse structurale confirme la formation du phtalimide **III.8.2** (Figure 4.10). L'analyse ¹H-RMN confirme la conversion complète des réactifs.



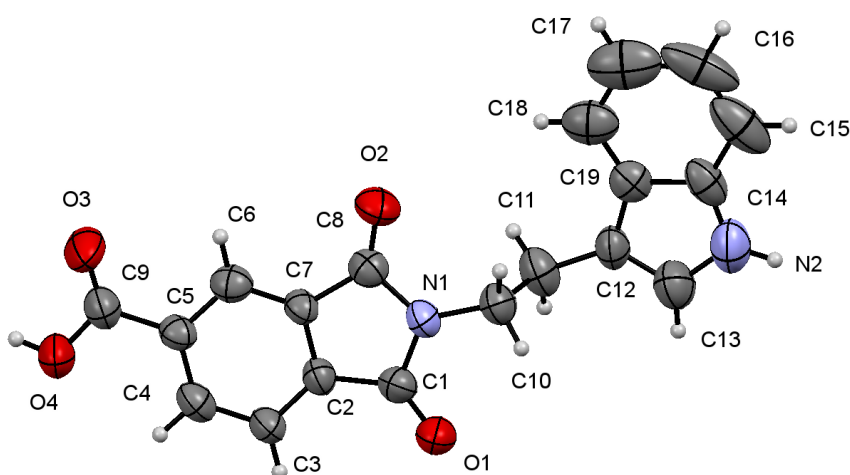


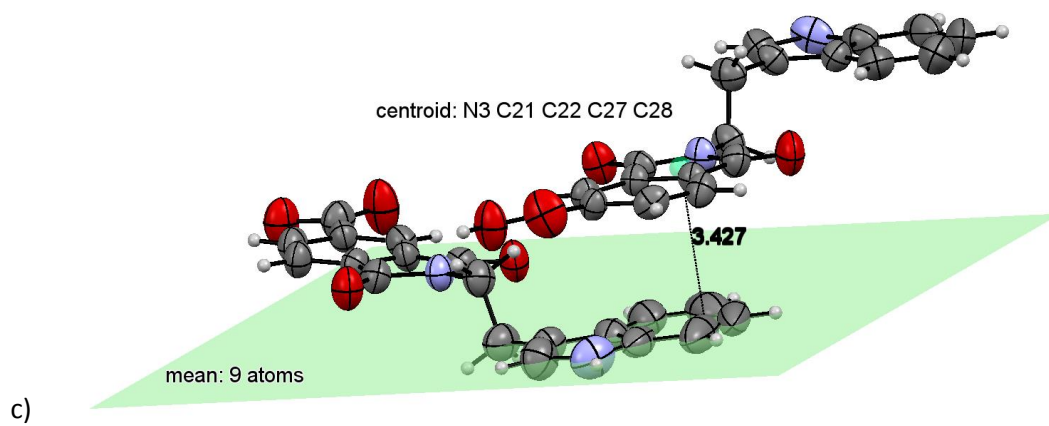
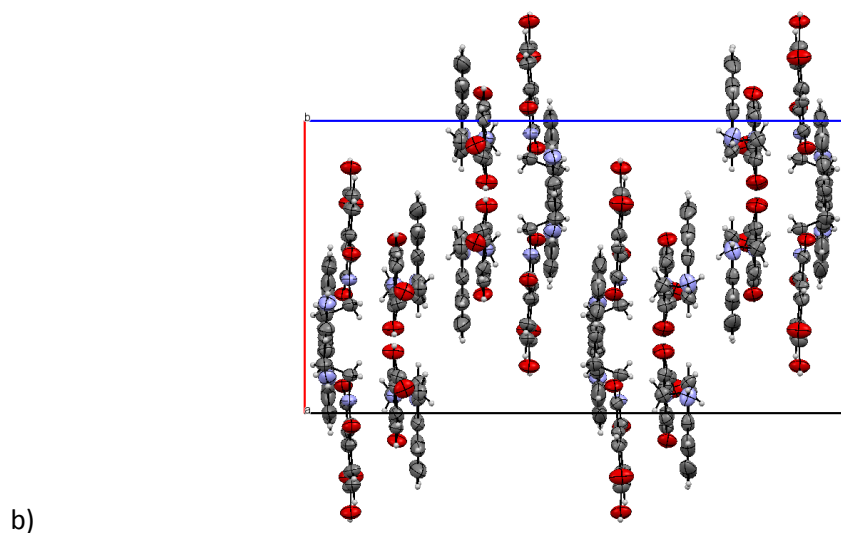
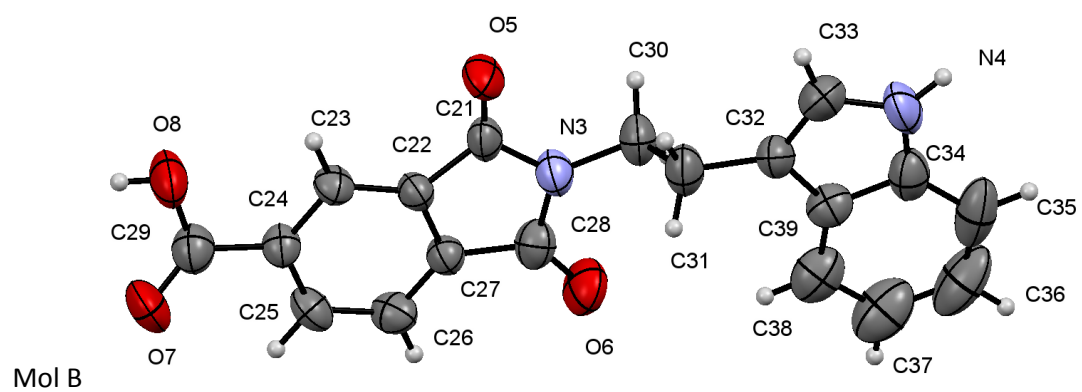
c)

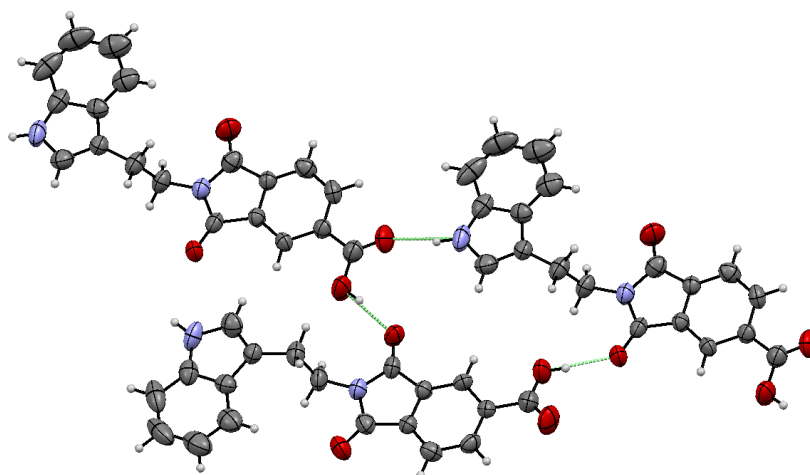
Figure 4.10 : a) Photos de l'anhydride **III.8**, de l'amine **III.2**, du broyat et de l'imide **III.8.2**, b) schéma de la synthèse de l'imide **III.8.2**, c) diffractogramme de poudre des réactifs, du solide obtenu après broyage et après le chauffage du broyat.

La structure des cristaux de l'imide **III.8.2** montre que 16 molécules cristallisent dans une maille orthorhombique *Pbca* ($R = 5,36\%$) (Figure 4.11a). L'unité asymétrique se compose de 2 molécules (notées A et B) d'imide **III.8.2**. L'empilement cristallin suivant l'axe *b* est représenté à la Figure 4.11b. On remarque un positionnement parallèle des noyaux aromatiques. Ce positionnement est dû à une interaction π - π entre plans aromatiques. La distance entre le centroïde cg (C21-22 N3 C27-28) et le plan indole est de 3,427 Å (Figure 4.11c). De plus, les molécules sont stabilisées par des ponts hydrogène intermoléculaires (Figure 4.11d). Le groupement carboxylique est donneur de pont hydrogène vers un groupement carbonyle de l'imide et est accepteur du proton de l'azote du noyau indole.

a) Mol A







d)

Figure 4.11 : a) Structures (ellipsoïde d'agitation thermique à 50 % de probabilité), avec numérotation des atomes lourds, des deux molécules A et B de l'unité asymétrique de l'imide **III.8.2**, b) empilements cristallins, c) Représentations des centroïdes cg1 (C14-19) et cg2 (C21-22 N3 C27-38) et d) Représentations des ponts hydrogène intermoléculaires.

Dans la base de données CSD, nous ne trouvons pas d'autres formes cristallines des phthalimides **III.7.3**, **III.8.2** et **III.8.3** ou des intermédiaires amides.

En conclusion, nous pouvons affirmer que la réactivité des anhydrides phthaliques envers les amines primaires est légèrement plus efficace que celle de l'anhydride maléique (Figure 4.12). En effet, dans chacune des synthèses faisant réagir l'anhydride phthalique, nous obtenons, après le broyage et le chauffage du broyat, l'imide désiré, au contraire de l'anhydride maléique. Cela est dû à la rigidité plus importante de l'anhydride phthalique, qui force un rapprochement de l'azote de l'amide intermédiaire vers le groupement carboxylique, afin de former l'imide final.

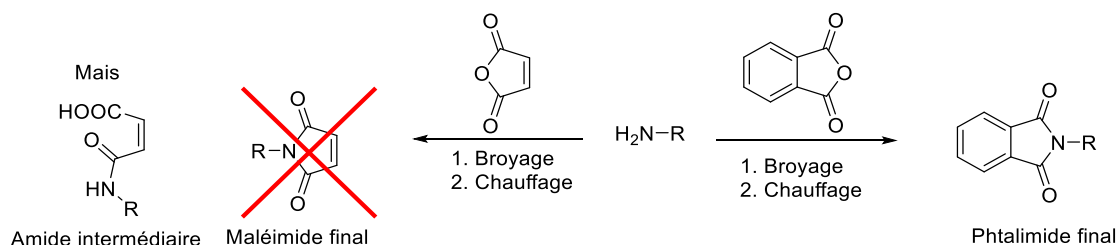


Figure 4.12 : Schéma comparant les réactivités d'un anhydride maléique et d'un anhydride phthalique envers une amine primaire, par un traitement combiné broyage/chauffage.

4.3 Phtalimides

Ensuite, nous nous sommes intéressés à la synthèse et la cristallisation de phtalimides en partant d'une série d'anhydrides phtaliques et d'une série d'anilines mono- et disubstituées (Figure 4.13). Les anhydrides phtaliques étudiés sont l'anhydride phtalique **III.7**, l'anhydride 4-carboxyphtalique **III.8**, l'anhydride 3-nitrophtalique **III.9** et l'anhydride 4-nitrophtalique **III.10**. Le choix de ces anhydrides est basé sur deux propriétés des groupements carboxylique et nitro : d'une part, ils sont électroattracteurs, ce qui augmentera la réactivité des anhydrides, et d'autre part, ils sont modifiables chimiquement, permettant une accroche du phtalimide formé à une autre molécule, afin d'en moduler les propriétés physico-chimiques. Les anilines étudiées sont la *para*-anisidine **III.11**, la 2,6-diméthylaniline **III.12**, la 2,6-dichloroaniline **III.13**, la 2,6-dibromoaniline **III.14**, la *para*-toluidine **III.15**, la 3-nitroaniline **III.16** et la 2,4-dichloroaniline **III.17**. Le choix de ces anilines est justifié par la possibilité d'étudier l'influence des groupements sur la réactivité de l'amine.

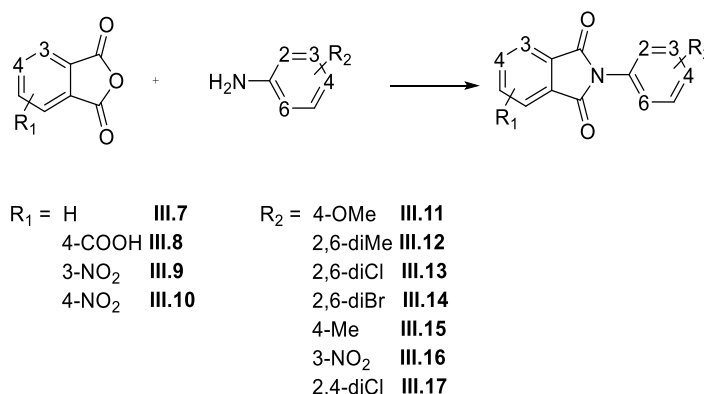


Figure 4.13 : Schéma réactionnel général de la synthèse des phtalimides à partir des anhydrides phtaliques **III.7-10** et des anilines **III.11 à 17**.

La procédure générale pour la synthèse des phtalimides **III.7-10.11-17** est la suivante : 2,5 mmol d'amine, 1 équivalent de l'anhydride correspondant et 10 billes de 2 mm \varnothing sont ajoutés dans un flacon Eppendorf® de 3 mL. Le total massique ne peut excéder 1 g. Le mélange est broyé grâce au vibrobroyeur Retsch MM400 pendant 90 minutes à 30 Hz. Le point de fusion du broyat (ou la température de transition de phase pour les solides amorphes) est déterminé par mesure sur un banc de Koffler. Le broyat est ensuite chauffé grâce au bloc chauffant thermostatisé à 10 °C en dessous de la mesure du point de fusion. Le chauffage est maintenu pendant 60 à 90 minutes pour donner le phtalimide correspondant.

4.3.1 Synthèse à partir de l'anhydride phtalique III.7

A partir de la procédure générale, nous obtenons les résultats repris dans le Tableau 4.4 pour la synthèse des phtalimides III.7.11-14 et III.17 (Figure 4.14).

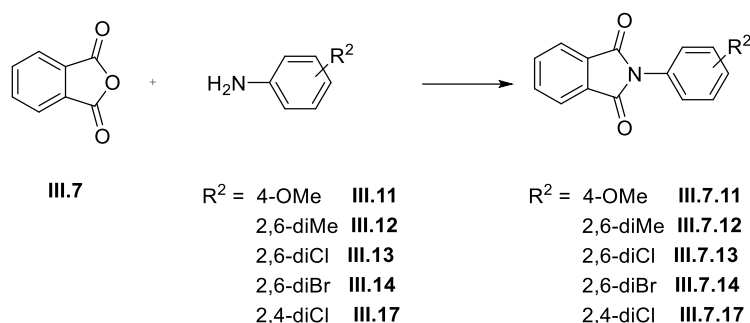


Figure 4.14 : Schéma réactionnel de la synthèse des phtalimides III.7.11-14 et III.7.17.

Tableau 4.4 : Données physiques des produits de synthèse des phtalimides III.7.11-14 et III.7.17.

Amine	III.11	III.12	III.13	III.14	III.17
Couleur du broyat	Blanc	Blanc	Blanc	Blanc	Blanc
T _{fus} (°C)	158	226	138	160	142
Solide	Mélange	Amorphe	Amorphe	Mélange	Phase cristalline
T _{chauffage} (°C)	150	200	120	150	140
Couleur	Brun	Blanc	Blanc	Blanc	Orange
T _{fus} (°C)	160	204	162	160	156
Solide	Phase cristalline	Phase cristalline	Phase cristalline	Phase cristalline	Phase cristalline

Le broyage de l'anhydride phtalique III.7 avec les anilines III.11-14 et III.17 mènent à un broyat amorphe (III.7.12) ou un mélange amorphe-cristalline (III.7.11 et III.7.14). Le chauffage des broyats permet la formation des phtalimides correspondants (III.7.11,12,14,17) sous forme de poudre cristalline.

Dans le cas de la *N*-phthaloyl-2,6-diméthylaniline III.7.12 (Figure 4.15a), on a obtenu des cristaux incolores. L'analyse structurale du monocristal et de la poudre confirme la formation du phtalimide III.7.12, dont l'analyse ¹H-RMN confirme la conversion complète des réactifs.

Fait intéressant, le diffractogramme de poudre du broyat (pics de plus grande intensité en 2θ = 7, 10 et 13,5°) est différent de l'anhydride phtalique III.7 (2θ = 13, 17 et 23°) (la 2,6-diméthylaniline III.12 est liquide à température ambiante), mais aussi du phtalimide final III.7.12 (2θ = 11, 15, 19 et 22°) obtenu après le chauffage (Figure 4.15b). Cela sous-entend que le broyat obtenu correspond à un état intermédiaire qui doit être chauffé pour former le produit phtalimide.

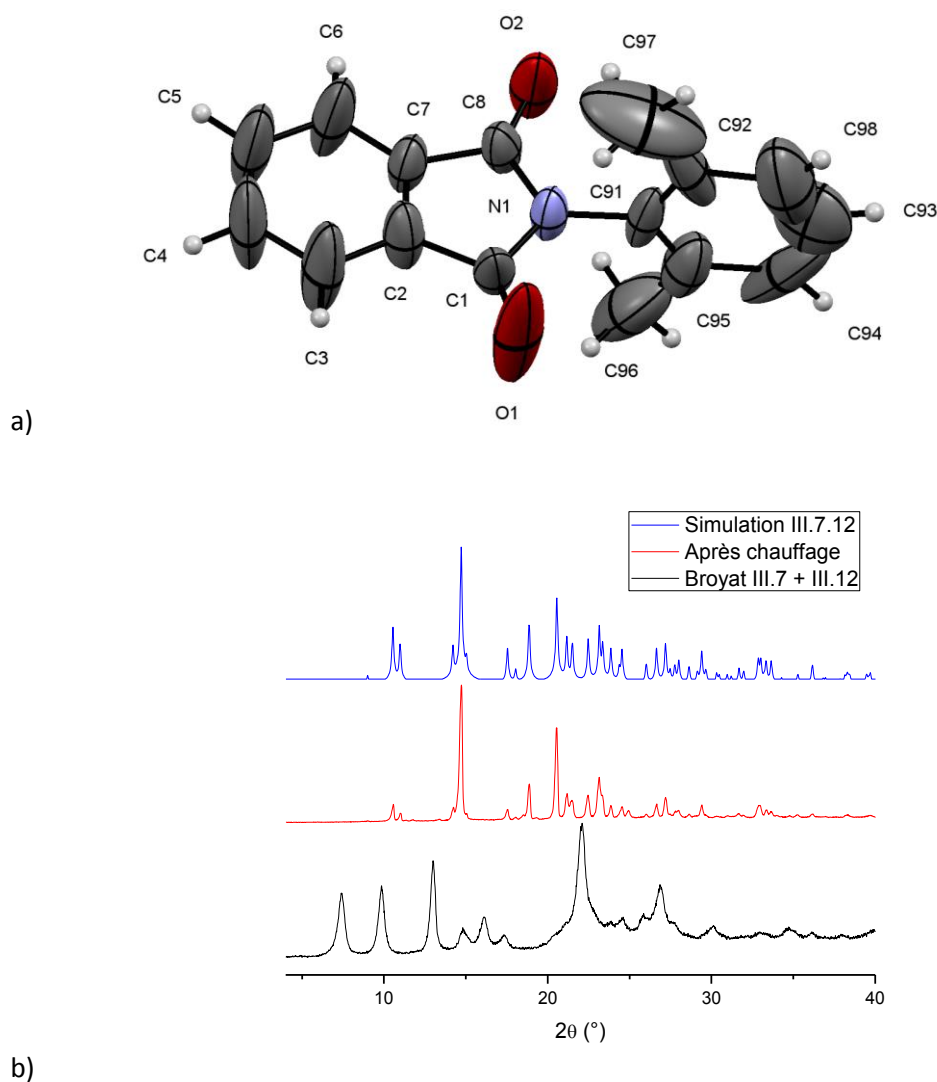


Figure 4.15 : a) Structure (ellipsoïde d'agitation thermique à 50 % de probabilité), avec numérotation des atomes lourds, de l'imide **III.7.12** et b) diffractogrammes de poudres avant et après le chauffage du broyat, simulation à partir de la structure **III.7.12**.

L'analyse de la structure (reprise sous le code COHMAN01) ($R = 8,8\%$) confirme que l'imide **III.7.12** cristallise dans une maille orthorhombique $Pbc2_1$ (Figure 4.16a). L'unité asymétrique se compose d'une molécule. Le cycle aromatique de la partie phtalyle est presque perpendiculaire au cycle aromatique de la partie aniline ; l'angle entre les deux plans est de $89,50^\circ$. L'empilement est maintenu par des interactions $O \cdots H_{\text{aromatique}}$ et par des interactions π - π entre les noyaux aromatiques de la partie phtalimide. La distance entre le centroïde ($cg1 = C2-7$) et le plan $C2'-7'$ est de $4,319 \text{ \AA}$ (Figure 4.16b).

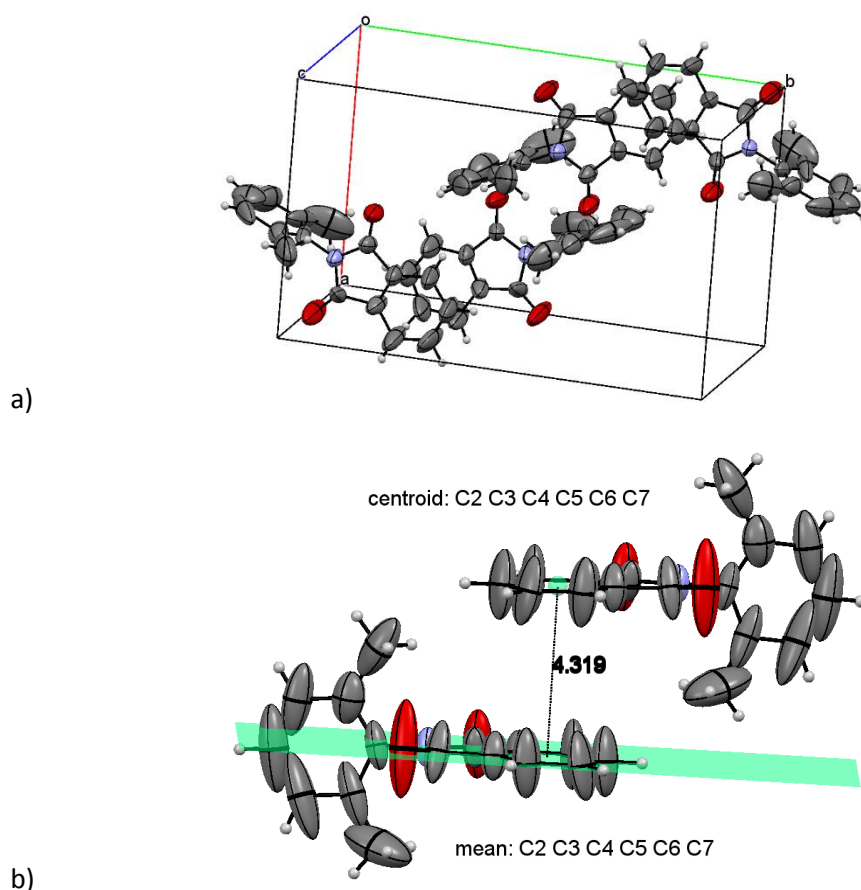


Figure 4.16 : a) Empilement cristallin de l'imide **III.7.12** et b) représentation des centroïdes *cg1* (C2-7) et *cg2* (C2'-7').

Le phthalimide **III.7.12** a aussi été cristallisé par Voliotis *et al.* et est repris dans la banque CSD sous le code COHMAN (Voliotis *et al.*, 1984). Leur synthèse de l'imide **III.7.12** n'est pas décrite et l'article référencé pour la synthèse, écrit par Grammaticakis en 1960, n'est pas accessible (Grammaticakis, 1960).

Le broyage de l'anhydride phthalique **III.7** avec la 2,4-dichloroaniline **III.17** conduit à un solide blanc qui est le mélange des réactifs de départ. En chauffant ce solide à 140 °C, on forme le *N*-phthaloyl-2,4-dichloroaniline **III.7.17** sous la forme d'une poudre cristalline orange qui a pu être recristallisée. L'analyse de diffraction RX de la poudre et du cristal confirme la formation du phthalimide **III.7.17** (Figure 4.17a).

Le diffractogramme de poudre du broyat ($2\theta = 11,5, 12,9, 16,9$ et $22,7^\circ$) est similaire à ceux des réactifs de départ, l'anhydride phthalique **III.7**, $2\theta = 13,1, 17,1$ et $22,9^\circ$ et la 2,4-dichloroaniline **III.17**, $2\theta = 9,9, 11,5$ et $14,1^\circ$ (Figure 4.17b). Après le chauffage à 140 °C, le nouveau diffractogramme correspond au phthalimide final **III.7.17** ($2\theta = 6,98, 9,46$, et $13,82^\circ$).

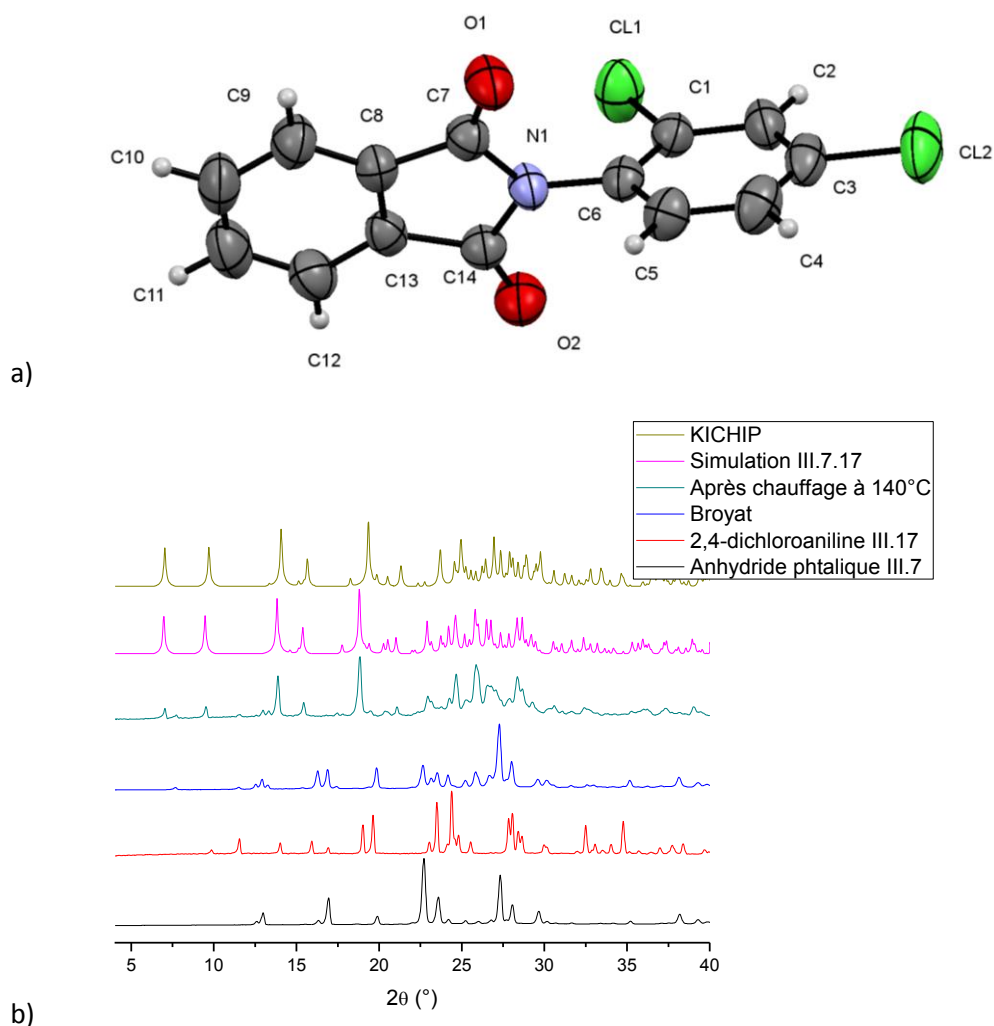


Figure 4.17 : a) Structure (ellipsoïde d'agitation thermique à 50 % de probabilité), avec numérotation des atomes lourds, de l'imide **III.7.17** et b) diffractogrammes de poudres de l'anhydride phtalique **III.7** (noir), de la 2,4-dichloroaniline **III.17** (rouge), du broyat avant le chauffage à 140 °C (bleu), du broyat après le chauffage à 140 °C (vert), simulé de la structure JD **III.7.17** (magenta) et simulé de la structure KICHIP (kaki).

L'analyse de la structure ($R = 5,16\%$) indique que l'imide **III.7.17** cristallisent dans une maille monoclinique $P2_1/c$ (Figure 4.18a). L'unité asymétrique se compose d'une molécule. Cette structure est assez similaire à la structure KICHIP proposée par Rauf *et al.* (Rauf *et al.*, 2013). Le cycle aromatique de la partie phtalyle est presque perpendiculaire au cycle aromatique de la partie aniline ; l'angle entre les deux plans est de $74,36^\circ$. L'empilement est maintenu par des interactions O...Haromatique, par des interactions halogène-Haromatique et par des interactions π - π entre les noyaux aromatiques de la partie phtalimide. La distance entre le centroïde (cg1 = C8-13) et le plan C8'-13' est de $3,657\text{ \AA}$ (Figure 4.18b).

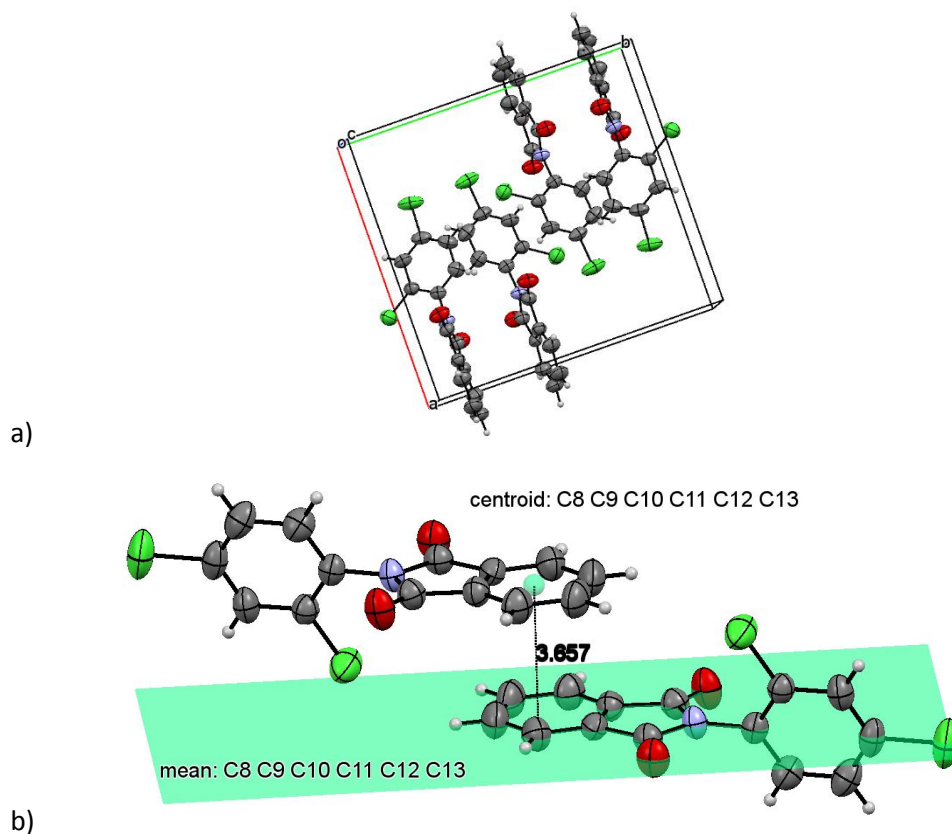
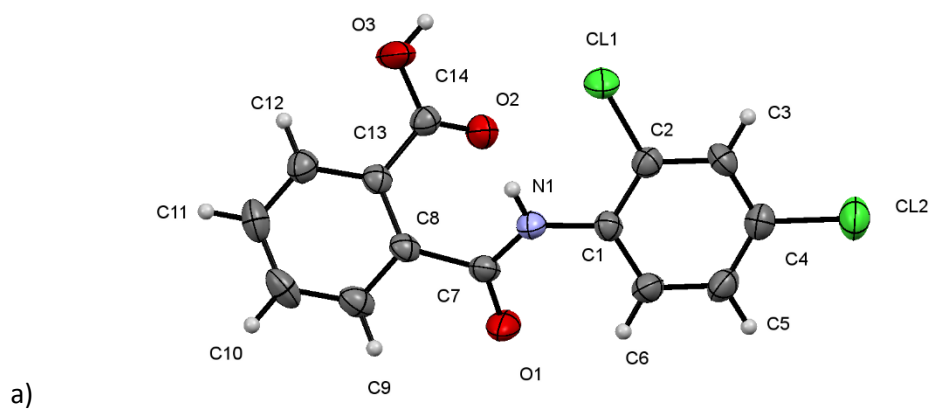


Figure 4.18 : a) Empilement cristallin de l'imide **III.7.17** et b) représentation des centroïdes *cg1* (C8-13) et *cg2* (C8'-13').

Le chauffage du broyat entre l'anhydride phthalique **III.7** et la 2,4-dichloroaniline **III.17** à 120 °C pendant 60 minutes mène à un diffractogramme de poudre différent de celui de l'imide **III.7.17**. La recristallisation du solide dans l'acétate d'éthyle donne deux polymorphes de la forme ouverte intermédiaire du phthalimide **III.7.17**, la phthalamide **III.7.17o** (Figure 4.19a et b). La phase cristalline du solide final correspond au polymorphe II. Ceci est confirmé par la comparaison des diffractogrammes du solide avec la simulation réalisée à partir des données de la structure cristallographique du polymorphe II (Figure 4.19c). L'analyse ^1H -RMN du solide montre qu'il y a plus de la forme ouverte **III.7.17o** que du produit fermé **III.7.17**.



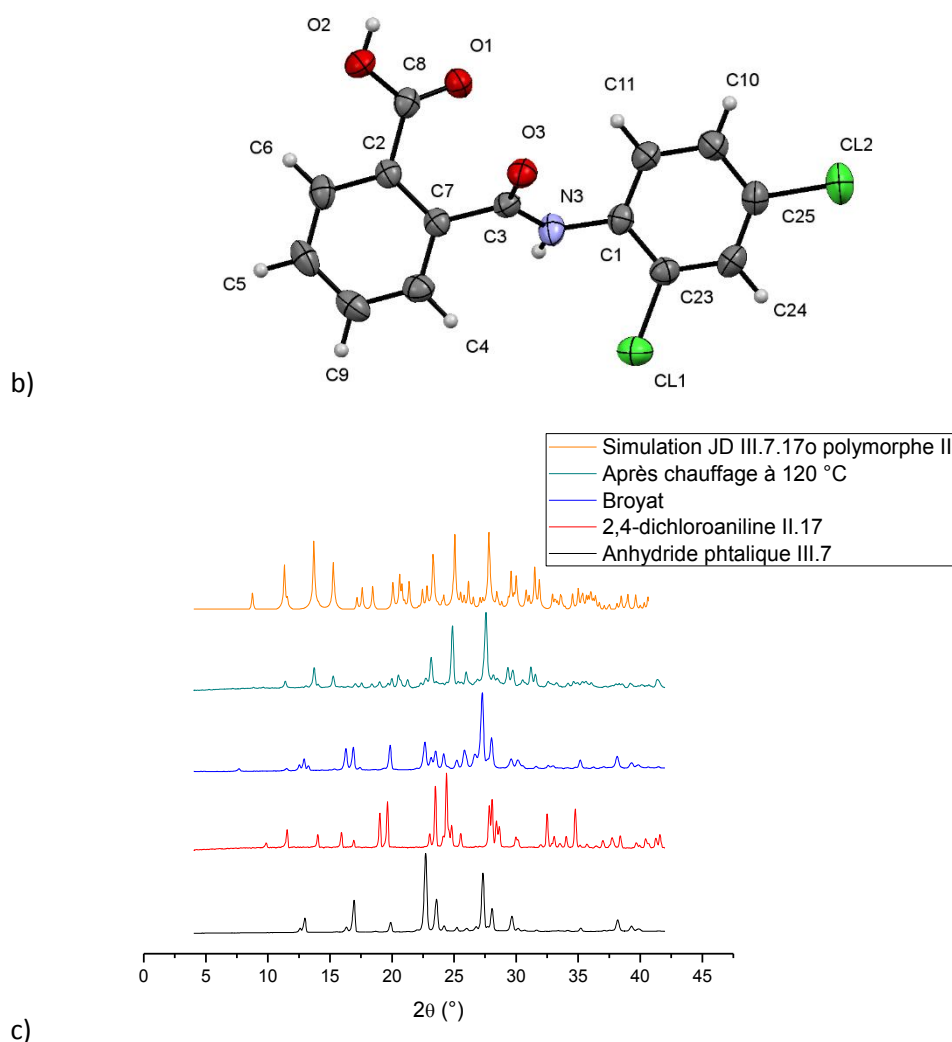


Figure 4.19 : a) Structure 3D (ellipsoïde d'agitation thermique à 50 % de probabilité), avec numérotation des atomes lourds, du polymorphe de l'imide **III.7.17o** ; b) Du polymorphe II de l'imide **III.7.17o** et c) Diffractogrammes de poudres de l'anhydride phtalique **III.7** (noir), de la 2,4-dichloroaniline **III.17** (rouge), du broyat (bleu), du broyat après le chauffage à 120 °C (vert) et simulé de la structure JD **III.7.17o** Polymorphe II (orange).

La résolution de la structure du polymorphe I permet de confirmer la présence de l'amide **III.7.17o** ($R = 5,25\%$) qui cristallise dans une maille monoclinique $P2_1/c$ (Figure 4.20a). L'unité asymétrique contient une molécule. On retrouve un pont hydrogène intramoléculaire entre l'azote de l'amide et le carbonyle de la fonction acide carboxylique (Tableau 4.5) et un pont intermoléculaire entre la fonction hydroxyle de l'acide carboxylique et le carbonyle de l'amide. L'angle de torsion $N1-C7-C8-C13$ est de $52,8(4)^\circ$.

Tableau 4.5 : Géométrie du pont hydrogène intramoléculaire de la structure du polymorphe I de l'amide **III.7.17o**.

D—H...A	D—H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D—H...A ($^\circ$)
$N_1-H\cdots O_2$	0,84(3)	2,77(3)	2,865(4)	88(2)

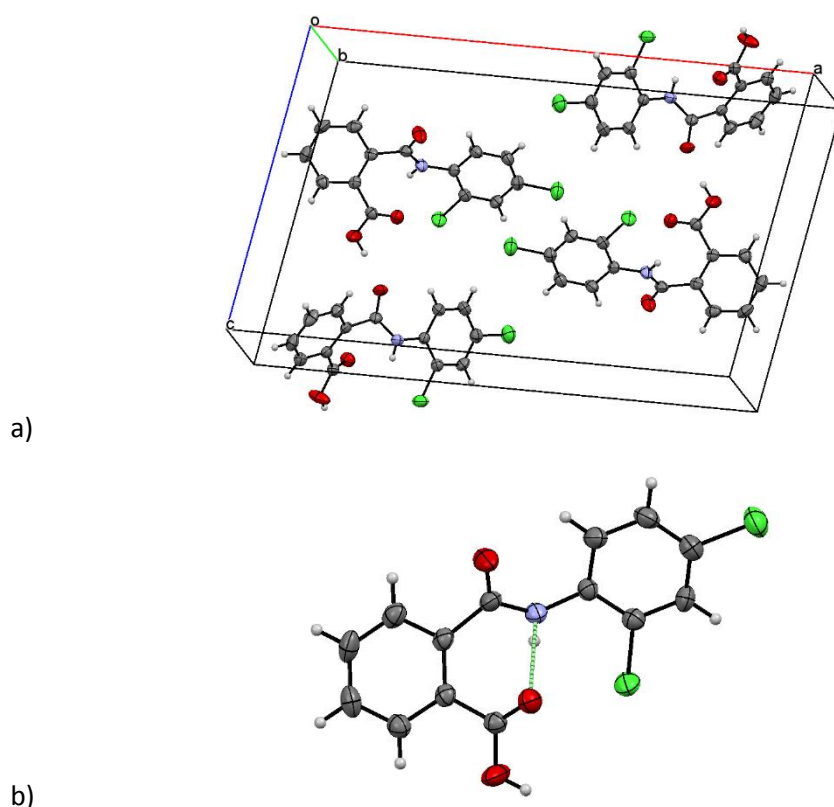


Figure 4.20 : a) Empilement cristallin du polymorphe I de l'amide **III.7.17o** et b) représentation du pont hydrogène intramoléculaire (trait pointillé vert).

La résolution de la structure du polymorphe II permet de confirmer la présence de l'amide **III.7.17o** ($R = 3,73\%$) qui cristallisent dans une maille triclinique P-1 (Figure 4.21a). L'unité asymétrique contient une molécule. On retrouve deux motifs de dimères par l'intermédiaire des ponts hydrogène intermoléculaires (Tableau 4.6). Le premier motif relie le carbonyle de l'amide au groupement hydroxyle de l'acide carboxylique (Figure 4.21b). Le second motif relie le carbonyle de l'acide carboxylique à l'hydrogène porté par l'azote de la fonction amide (Figure 4.21c). L'angle de torsion N3-C3-C7-C2 est de $-128,0(2)^\circ$. Ceci correspond à une torsion de 180° par rapport au polymorphe I de l'amide **III.7.17o**.

Tableau 4.6 : Géométrie des ponts hydrogène intermoléculaires de la structure du polymorphe II de l'amide **III.7.17o**.

D—H...A	D—H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D—H...A ($^\circ$)
O ₂ —H _{2O} ...O ₃	0,83(4)	1,86(4)	2,673(2)	166(3)
N ₃ —H _{3N} ...O ₁	0,80(3)	2,29(2)	2,988(2)	147(2)

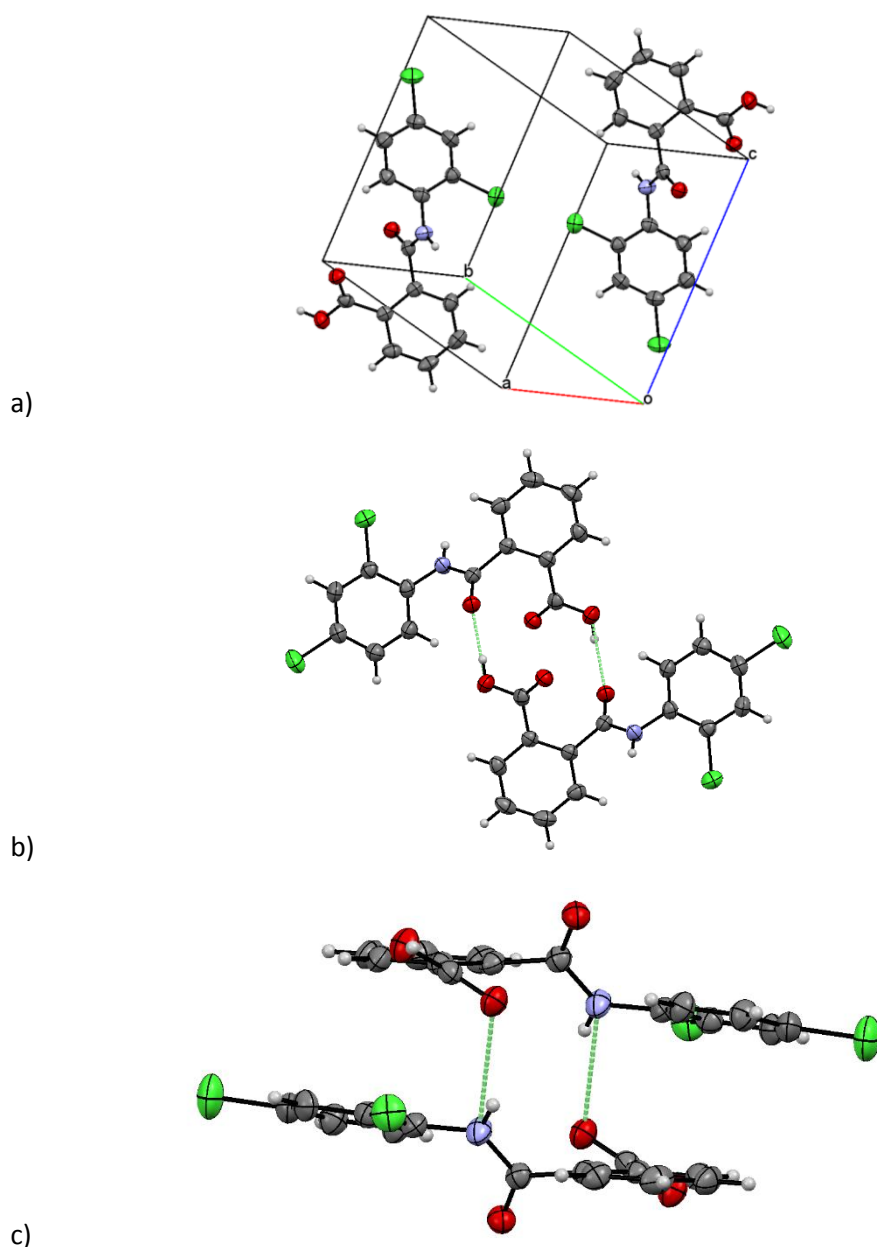


Figure 4.21 : a) Empilement cristallin du polymorphe II de l'amide **III.7.17o**, b) Représentation du motif 1 du dimère de ponts hydrogène intermoléculaire (trait pointillé vert) et c) Représentation du motif 2 du dimère de ponts hydrogène intermoléculaire (trait pointillé vert) du polymorphe II de l'amide **III.7.17o**.

En collaboration avec le BAM, on a pu réaliser une analyse *in situ* du broyage entre l'anhydride phtalique **III.7** et la 2,4-dichloroaniline **III.17** afin de mieux comprendre les changements structuraux qui s'y déroulent (voir chapitre 1.4.4). Le diffractogramme du broyat est mesuré au synchrotron en continu avec une longueur d'onde de 1,0 Å (0,99046 Å) (Figure 4.22). Ces diffractogrammes se trouvent en format A4 dans l'Annexe 8.4.

Les réactifs, l'anhydride phtalique **III.7** et la 2,4-dichloroaniline **III.17**, en quantité équivalente, sont broyés à une fréquence de 50 Hz dans un broyeur à billes Pulverisette 23, avec des billes en acier inoxydable de 10 mm Ø. Après quelques secondes de broyage, le diffractogramme est semblable à ceux des réactifs de départ (l'anhydride phtalique **III.7**, $2\theta = 13,1, 17,1$ et $22,9^\circ$ et la 2,4-dichloroaniline **III.17**, $2\theta = 9,9, 11,5$ et $14,1^\circ$), mais les pics de diffraction de l'intermédiaire **III.7.17o** apparaissent petit

à petit (Figure 4.22, à gauche). Après environ 8 minutes, on ne retrouve plus que les pics de diffraction du polymorphe II de l'amide **III.7.17o** ($2\theta = 7,6, 11,5$ et $12,9^\circ$) et ceux des réactifs ont disparu. Il n'y a pas d'évolution du diffractogramme lors de la suite du broyage.

Le broyage est donc efficace pour la formation de l'amide intermédiaire sous la forme d'une poudre cristalline.

La seconde partie de l'expérience consiste à l'analyse *in situ* par diffractogramme de poudre du chauffage à 140°C de l'intermédiaire amide **III.7.17o** dans un capillaire. L'évolution du diffractogramme est reprise à la Figure 4.22, à droite. Le chauffage commence à 67°C pour arriver à 140°C après 1,5 minute. Ensuite, il y a une rapide conversion en imide finale **III.7.17**. Mais après 10 minutes de chauffage, il y a une amorphisation du solide. Le pic à 6° correspond à un artéfact dans la mesure, surement dû aux conditions d'analyses.

Le chauffage du broyat se révèle être efficace pour compléter la synthèse de phtalimide à partir de l'intermédiaire phtalamide issu du broyage. Malheureusement, il y a une amorphisation de la masse solide ou une perte de l'information cristalline dans le processus de chauffage.

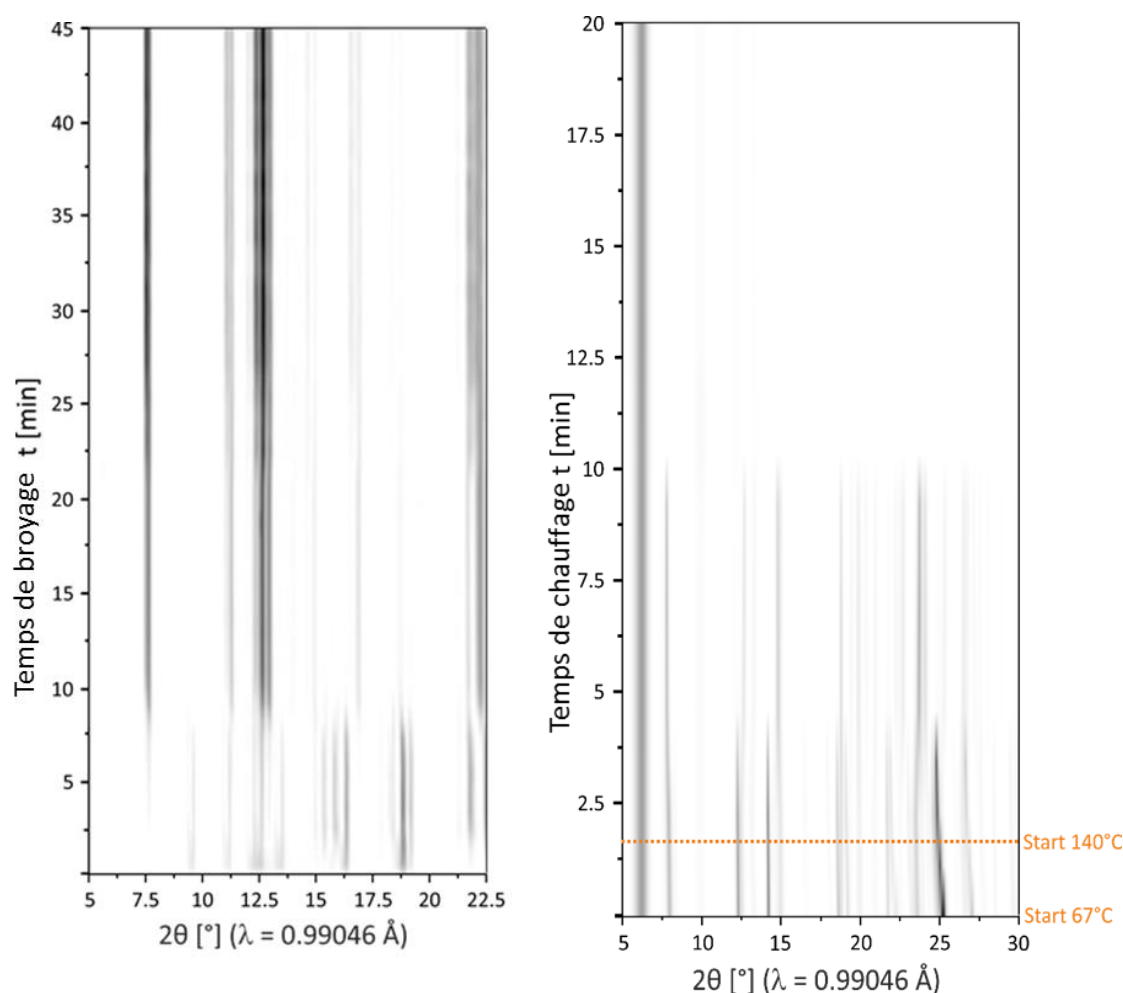


Figure 4.22 : Evolution in situ du diffractogramme de poudre en fonction du temps du broyage de l'anhydride phtalique **III.7** et de la 2,4-dichloroaniline **III.17** (gauche) et évolution in situ du diffractogramme de poudre en fonction du temps du chauffage à 140°C (droite).

La synthèse du phtalimide **III.7.17** proposée par Rauf *et al.* est rapide et simple (Rauf *et al.*, 2013). Ceux-ci vont réagir les réactifs pendant 1 h dans de l'acide acétique à reflux. Après refroidissement, les cristaux obtenus sont lavés plusieurs fois à l'eau pour obtenir l'imide **III.7.17** avec un rendement de 95 %.

De la même manière, le broyage de l'anhydride phtalique **III.7** avec la 2,6-dichloroaniline **III.13** mène à un solide blanc qui est un mélange des réactifs de départ. En chauffant à 120 °C, on forme l'intermédiaire **III.7.13o**, qui est la forme ouverte du phtalimide **III.7.13**. L'analyse des cristaux blancs obtenus par recristallisation dans l'EtOAc confirme la structure de l'amide **III.7.13o** (Figure 4.23). Cette forme intermédiaire proviendrait de la première attaque nucléophile de l'azote de l'aniline sur l'anhydride phtalique ou sur l'acide phtalique.

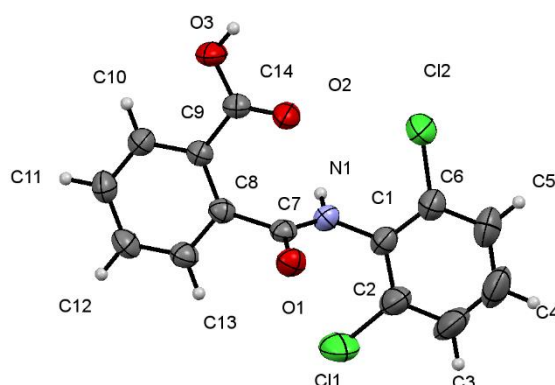
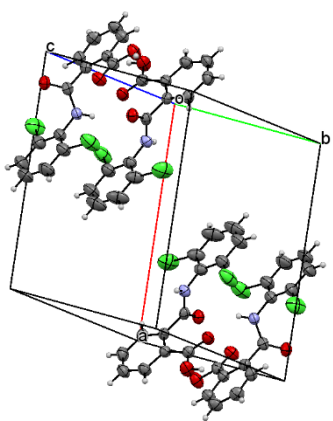


Figure 4.23 : Structure 3D (ellipsoïde d'agitation thermique à 50 % de probabilité), avec numérotation des atomes lourds, de l'imide **III.7.13o**.

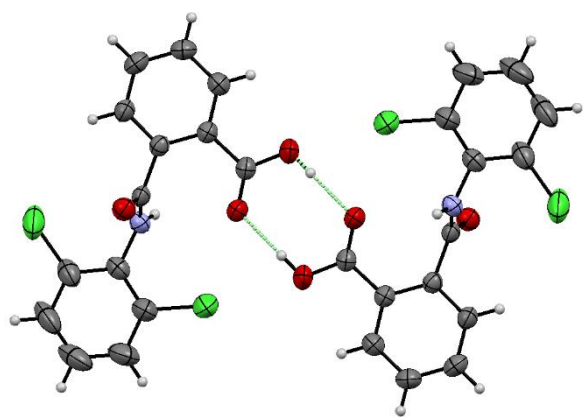
La résolution de la structure des cristaux obtenus permet de confirmer la présence de l'amide **III.7.13o** (R = 4,15 %) qui cristallise dans une maille monoclinique P2₁/c (Figure 4.24a). L'unité asymétrique contient une molécule. On retrouve un motif de dimères par l'intermédiaire des ponts hydrogène intermoléculaires entre les acides carboxyliques (Figure 4.24b et Tableau 4.7). Il y a aussi un autre pont hydrogène intermoléculaire reliant le carbonyle de l'amide à l'hydrogène porté par l'azote de l'amide (Figure 4.24c). De plus, une interaction π - π est présente entre les noyaux aromatiques de la partie aniline. La distance entre le centroïdes cg1 (C1-6) et le plan C1-6 est de 3,879 Å (Figure 4.24d).

Tableau 4.7 : Géométrie des ponts hydrogène intermoléculaires de la structure du polymorphe II de l'amide **III.7.13o**.

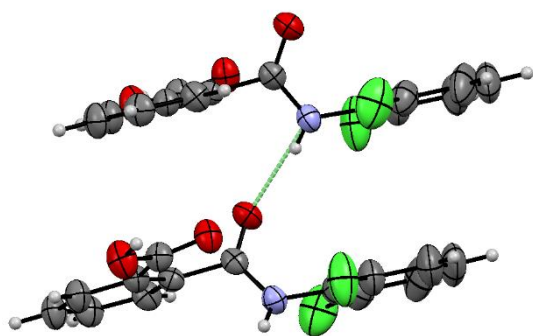
D—H...A	D—H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D—H...A (°)
O ₃ —H _{3O} ...O ₂	0,86(4)	1,80(4)	2,664(2)	178(4)
N ₁ —H _{1N} ...O ₁	0,79(2)	2,03(2)	2,811(2)	170(2)



a)



b)



c)

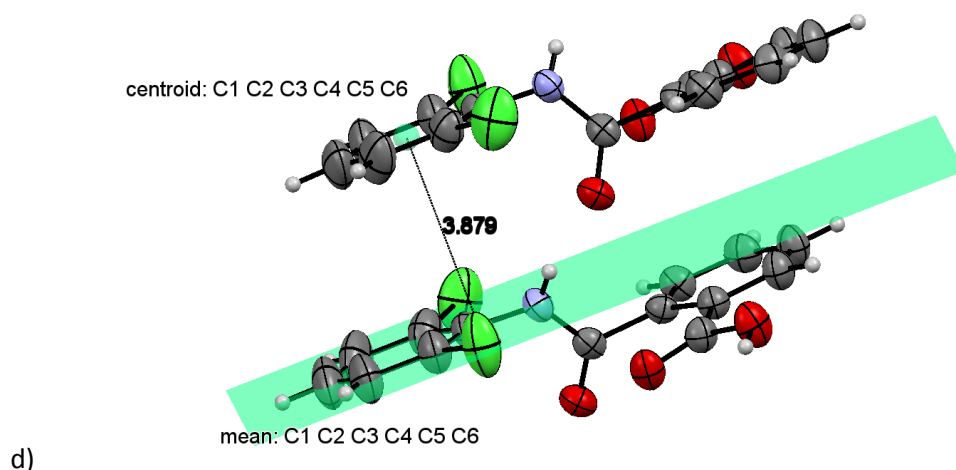


Figure 4.24 : a) Empilement cristallin de l'amide **III.7.13o**, b) Représentation du dimère de ponts hydrogène intermoléculaires reliant les fonctions acides carboxyliques (trait pointillé vert), c) Représentation du pont hydrogène intermoléculaire reliant les fonctions amides (trait pointillé vert) et d) Représentation des centroïdes cg1 (C1-6) et cg2 (C1-6) participant un une interaction π - π .

Dans la base de données CSD, nous retrouvons une autre structure référencée de l'amide **III.7.13o** connue sous code BOLFIR, proposée par Kennard *et al.* (Kennard *et al.*, 1982). La superposition de cette structure avec celle de notre travail (JD **III.7.13o**) est reprise à la Figure 4.25. Les deux molécules se superposent presque parfaitement. Seule l'orientation de l'hydrogène lié à l'azote diffère. Cela est dû à l'hybridation de l'azote qui est sp^3 dans la structure BOLFIR et sp^2 dans notre structure. L'hybridation sp^2 est plus crédible car elle respecte la conjugaison du groupement fonctionnel amide.

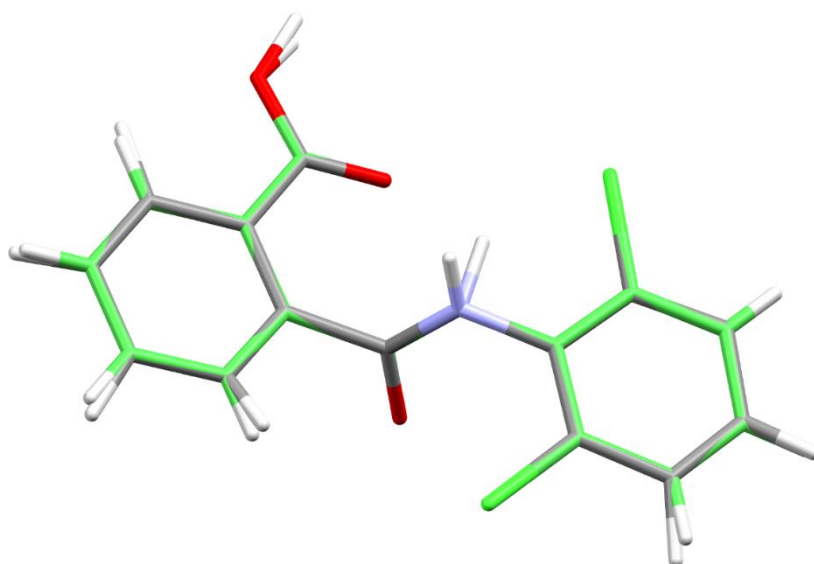
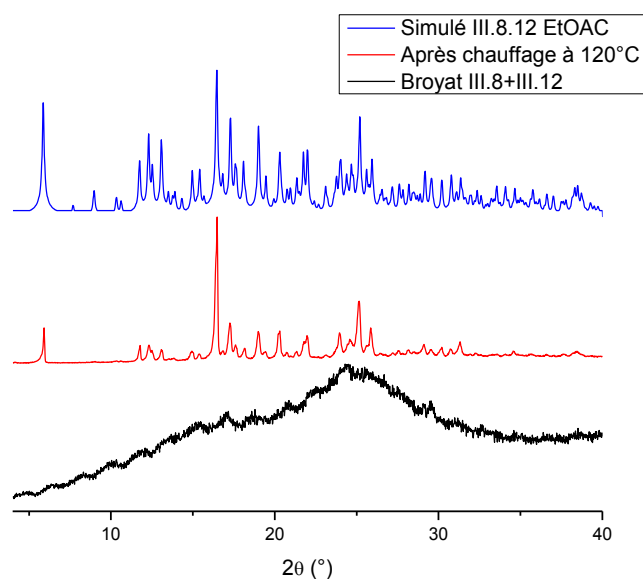


Figure 4.25 : Superposition des structures BOLFIR (gris) et JD **III.7.13o** (vert).

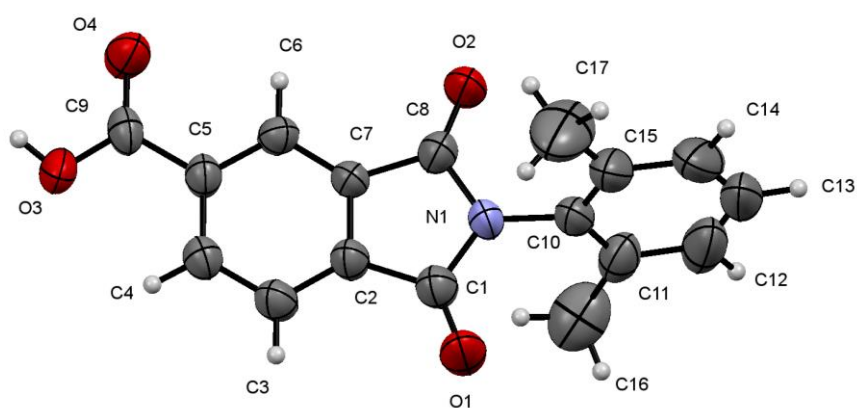
Contrairement à notre travail, Sim *et al.* ont réussi à cristalliser le phtalimide **III.7.11**, repris sous le code DUDDAI (Figure 4.26) (Sim *et al.*, 2009). Leur synthèse consiste en un chauffage des réactifs dans de l'acide acétique pendant 4 h. Ils recristallisent l'imide **III.7.11** dans de l'éthanol avec un rendement final de 60 %.

Un bel exemple est la synthèse du phtalimide **III.8.12**, qui est obtenu par le broyage de l'anhydride **III.8** avec l'aniline **III.12**, suivi d'un chauffage à 200 °C. Le solide amorphe se transforme en un solide cristallin blanc (Figure 4.28a, $2\theta = 5, 12, 13, 14$ et 17°). Deux structures cristallines différentes sont obtenues, l'une d'une solution saturée dans un mélange toluène/MeOH, l'autre d'une solution dans l'EtOAc.

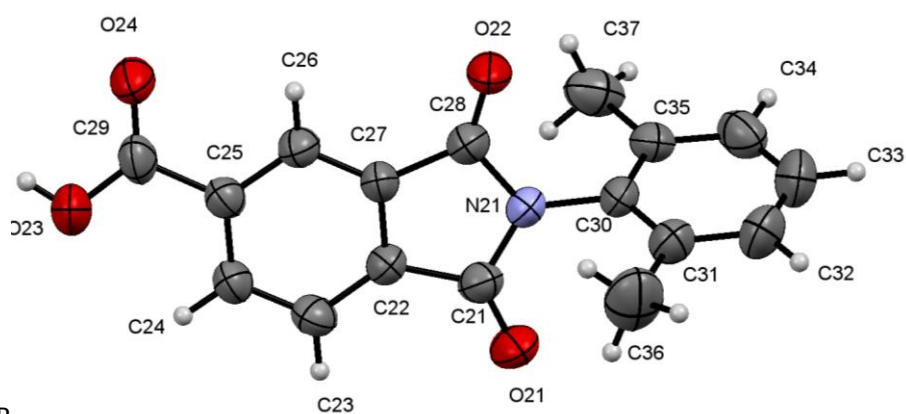
La structure cristalline provenant de la solution d'EtOAc confirme la formation de l'imide **III.8.12** (Figure 4.28b). La seconde structure correspond à un solvate de toluène (Figure 4.28c). La simulation du diffractogramme de poudre du monocristal obtenu dans l'EtOAc confirme que le phtalimide **III.8.12** est présent dans le solide cristallin après le chauffage (Figure 4.28d, $2\theta = 6, 16, 17, 19$ et 25°).



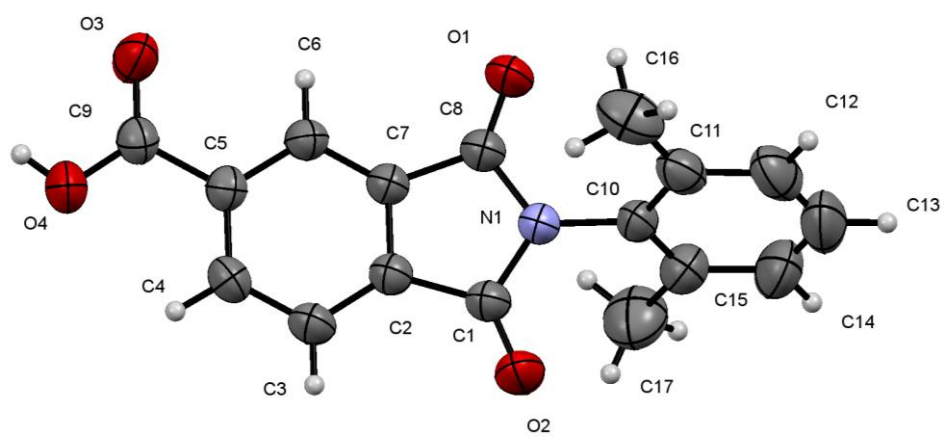
a)



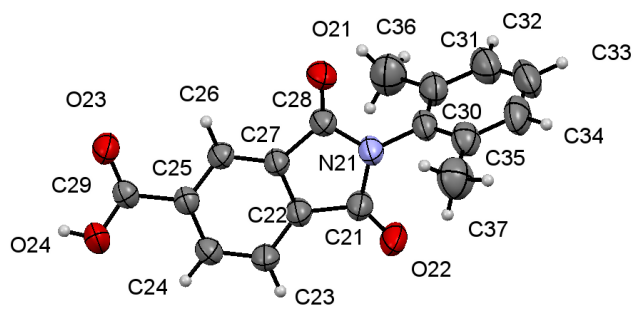
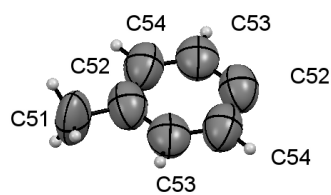
b) Mol A



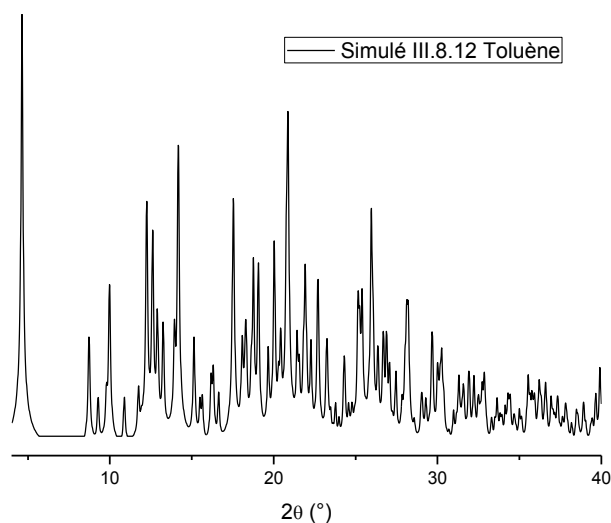
Mol B



c) Mol A



Mol B



d)

Figure 4.28 : a) Diffractogramme de poudre avant, après le chauffage du broyat et simulé de la structure **III.8.12** (recristallisé dans l'EtOAc), b) Structure 3D (ellipsoïde d'agitation thermique à 50 % de probabilité), avec numérotation des atomes lourds, c) Structure 3D (ellipsoïde d'agitation thermique à 50 % de probabilité), avec numérotation des atomes lourds, de l'imide **III.8.12** (recristallisé dans un mélange toluène/MeOH), et d) diffractogrammes de poudre simulé de l'imide **III.8.12** (toluène/MeOH).

La résolution de la structure du monocristal issu de la recristallisation de l'imide **III.8.12** dans l'acétate d'éthyle permet de confirmer la présence de l'imide **III.8.12** ($R = 7.05\%$) qui cristallise dans une maille triclinique P-1 (Figure 4.29a). Deux molécules dans l'unité asymétrique diffèrent par leur angle entre les plans aromatiques $74,1(6)^\circ$ pour la molécule A et $107,7(5)^\circ$ pour la molécule B. On retrouve un motif de dimères par l'intermédiaire des ponts hydrogène intermoléculaires entre les acides carboxyliques (Tableau 4.9 et Figure 4.29b).

Tableau 4.9 : Géométrie des ponts hydrogène intermoléculaires de la structure l'imide **III.8.12** EtOAc.

D—H...A	D—H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D—H...A (°)
O ₃ —H ₃₀ ...O ₂₄	0,820	1,817	2,628(5)	169,7
O ₂₃ —H ₂₃₀ ...O ₄	0,820	1,824	2,638(5)	171,9

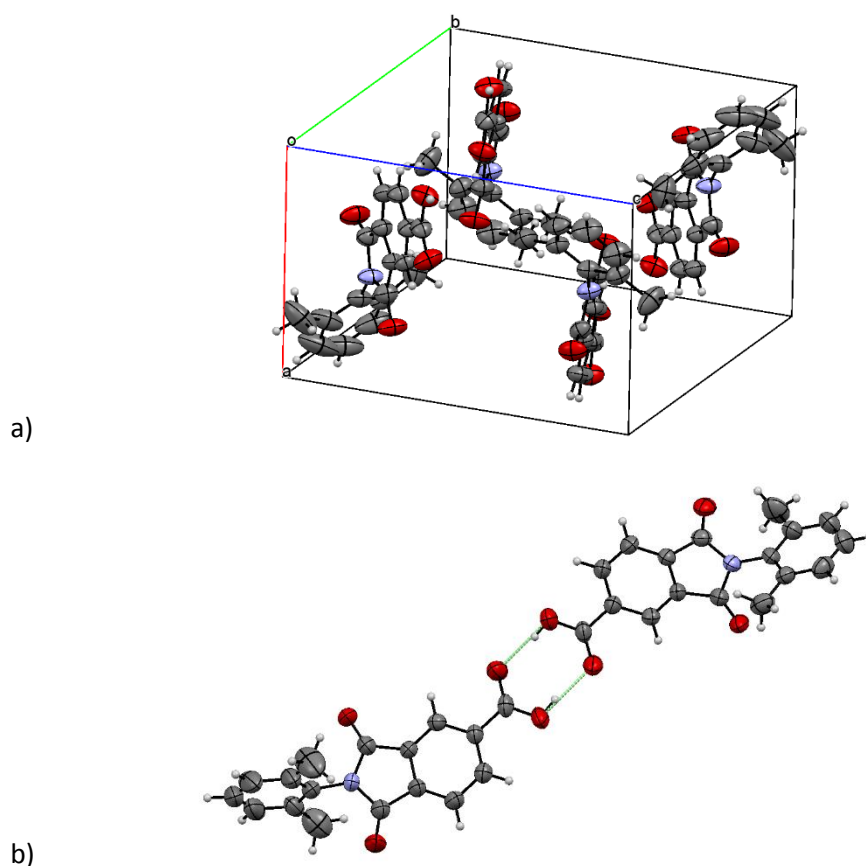


Figure 4.29 : a) Empilement cristallin de l'imide **III.8.12** recristallisé dans l'EtOAc, b) Représentation du dimère de ponts hydrogène intermoléculaires reliant les fonctions acides carboxyliques (trait pointillé vert) de l'imide **III.8.12**.

La résolution de la structure du monocristal issu de la recristallisation de l'imide **III.8.12** dans un mélange toluène/méthanol permet de confirmer la présence de l'imide **III.8.12** ($R = 4,68\%$) qui cristallise dans une maille triclinique P-1 avec 2 molécules de toluène (Figure 4.30a). Deux molécules diffèrent par leur angle entre les plans aromatiques $72,2(3)^\circ$ pour la molécule A et $104,0(2)^\circ$ pour la molécule B, et une molécule de toluène dans l'unité asymétrique. On retrouve un motif de dimères par l'intermédiaire des ponts hydrogène intermoléculaires entre les acides carboxyliques (Tableau 4.10 et Figure 4.30b).

Tableau 4.10 : Géométrie des ponts hydrogène intermoléculaires de la structure l'imide **III.8.12** Toluène/MeOH.

D—H \cdots A	D—H (Å)	H \cdots A (Å)	D \cdots A (Å)	D—H \cdots A ($^\circ$)
O ₃ —H ₃₀ \cdots O ₂₄	0,820	1,845	2,652(2)	167,5
O ₂₃ —H ₂₃₀ \cdots O ₄	0,820	1,824	2,652(2)	169,4

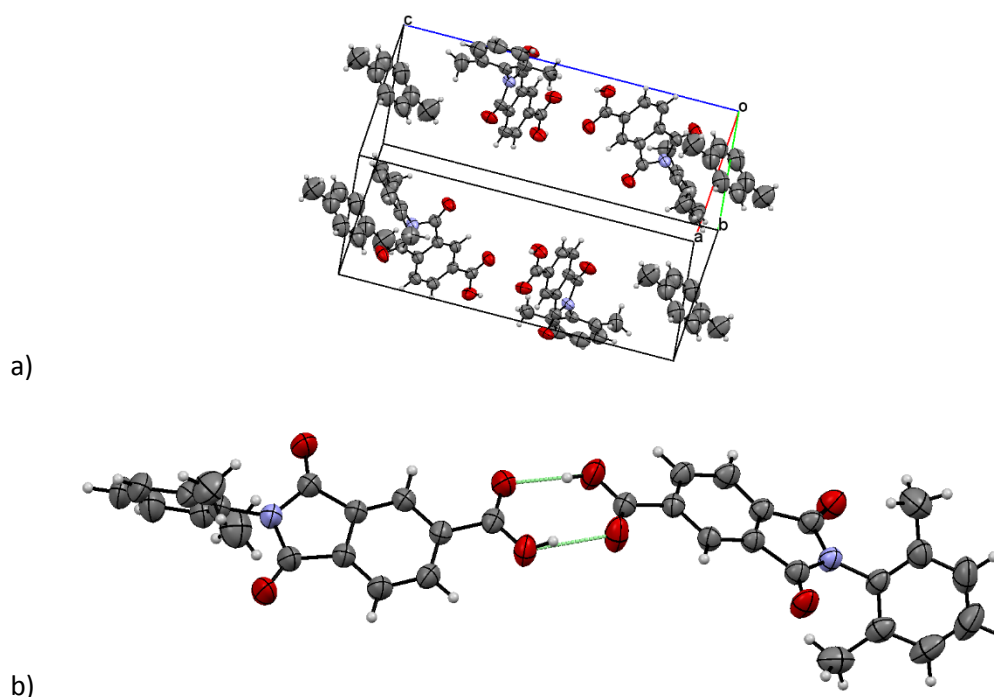


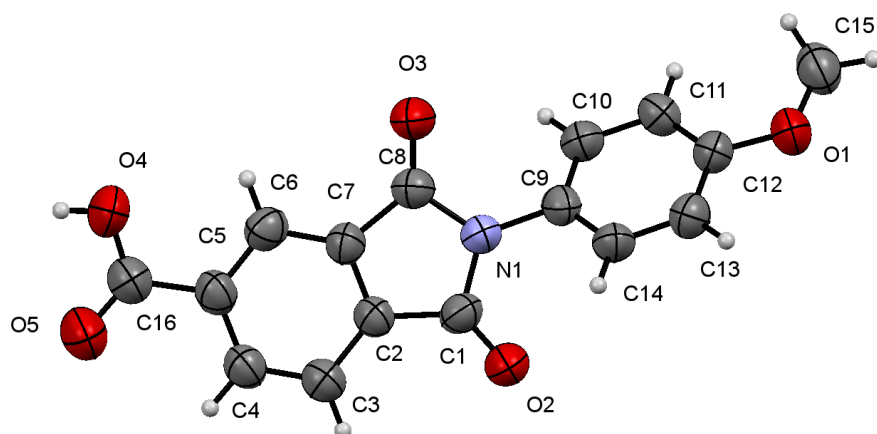
Figure 4.30 : a) Empilement cristallin de l'imide **III.8.12** recristallisé dans un mélange toluène/méthanol, b) Représentation du dimère de ponts hydrogène intermoléculaires reliant les fonctions acides carboxyliques (trait pointillé vert).

Par ailleurs, dans cette même étude, des cristaux du phthalimide **III.8.11**, résultant de la réaction de l'anhydride **III.8** avec l'aniline **III.11**, ont été formés après une recristallisation dans le méthanol. L'analyse structurale a confirmé la formation du 4-carboxy-*N*-phthaloyl-*p*-anisoie **III.8.11** (Figure 4.31).

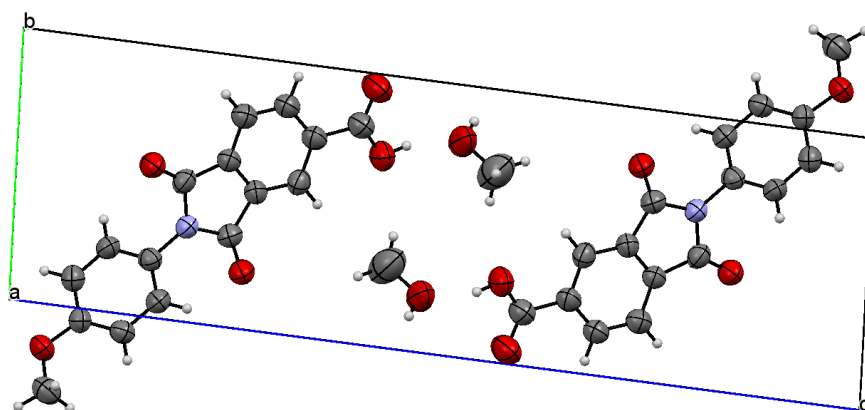
La résolution de la structure du monocristal issu de la recristallisation de l'imide **III.8.11** du méthanol permet de confirmer la présence de l'imide **III.8.11** ($R = 11,34\%$) qui cristallise dans une maille triclinique P-1 (Figure 4.31b). L'unité asymétrique contient une molécule d'imide et d'une molécule de méthanol. L'imide **III.8.11** forme des colonnes de molécules empilées avec une distance entre les plans de $3,88(2)$ Å (Figure 4.31c). L'empilement est aussi maintenu par des ponts hydrogène entre l'acide carboxylique et des molécules de méthanol (Tableau 4.11 et Figure 4.31d).

Tableau 4.11 : Géométrie des ponts hydrogène intermoléculaires de la structure l'imide **III.8.11**.

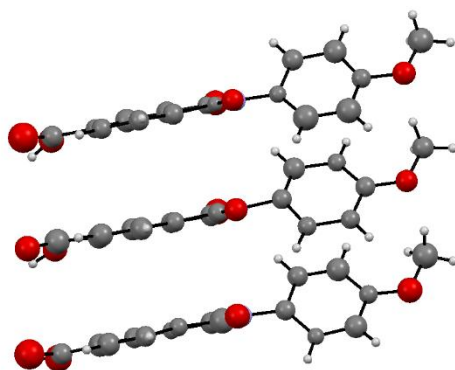
D—H...A	D—H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D—H...A (°)
O ₄ —H ₄₀ ...O ₆	0,819	1,768	2,563(9)	162,9
O ₆ —H ₆₀ ...O ₅	0,819	1,944	2,709(9)	155,0



a)



b)



c)

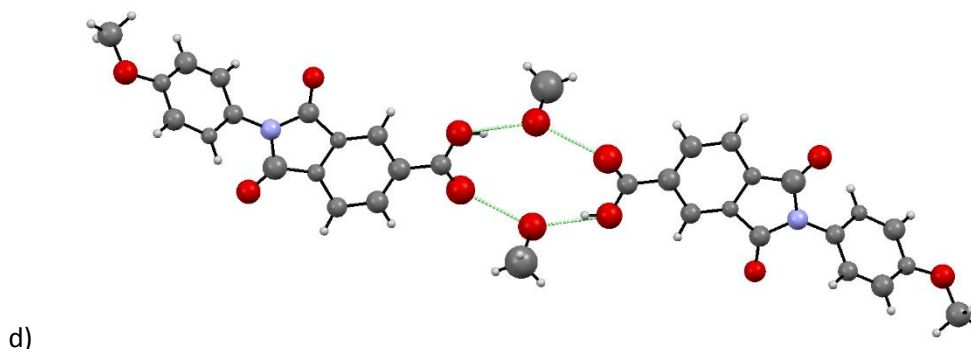


Figure 4.31 : a) Structure 3D de l'imide **III.8.11**, avec numérotation des atomes lourds, b) Empilement cristallin, c) Représentation de la superposition des molécules d'imides **III.8.11** et d) Représentation des ponts hydrogène intermoléculaires reliant les fonctions acides carboxyliques de l'imide **III.8.11** aux molécules de méthanol (traits pointillés vert).

Dans la base de données CSD, nous ne trouvons pas d'autres formes cristallines de 4-carboxyphthalimides.

4.3.3 Synthèse à partir de l'anhydride 3-nitrophthalique **III.9**

A partir de la procédure générale, nous avons obtenu les résultats repris dans le Tableau 4.12 pour la synthèse des phthalimides **III.9.11** à **III.9.16** (Figure 4.32).

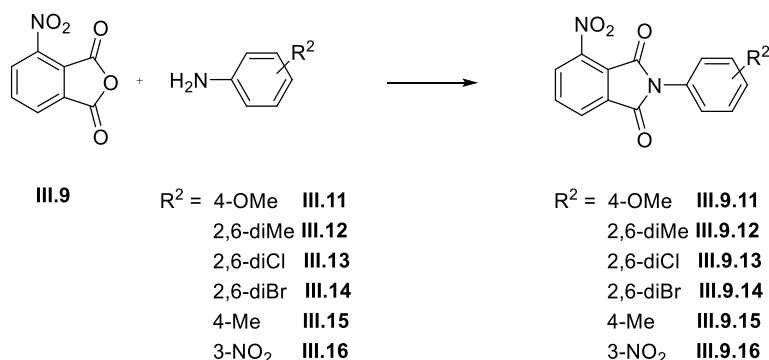


Figure 4.32 : Schéma réactionnel général de la synthèse des phthalimides **III.9.11** à **III.9.16**.

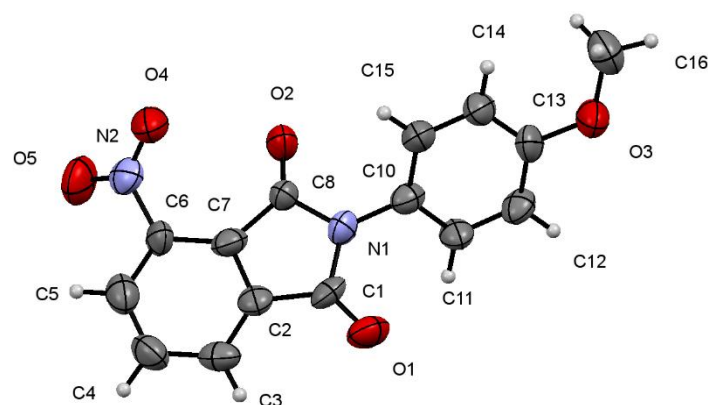
Tableau 4.12 : Données physiques des produits de synthèses des phthalimides **III.9.11** à **III.9.16** à partir de l'anhydride 3-nitrophthalique **III.9**.

Amine	III.11	III.12	III.13	III.14	III.15	III.16
Couleur du broyat	Jaune	Brun	Jaune	Orange	Jaune	Jaune
T _{fus} (°C)	212	168	168	178	178	254
Solide	Amorphe	Amorphe	Semi-solide	Mélange	Amorphe	Amorphe
T _{chauffage} (°C)	180	120	160	150	150	120
Couleur	Brun	Brun	Brun	Blanc	Brun	Brun
T _{fus} (°C)	212	162	168	178	178	254
Solide	Phase cristalline	Phase cristalline	Phase cristalline	Phase cristalline	Phase cristalline	Phase cristalline

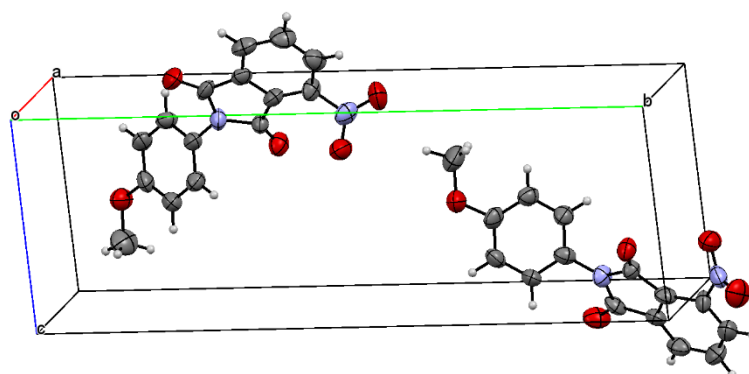
Le broyage de l'anhydride 3-nitrophthalique **III.9** avec les anilines **III.11** à **III.17** a aussi été étudié. Comme dans les exemples précédents, le broyage suivi du chauffage permet de former le phthalimide correspondant **III.9.11** à **III.9.17**.

L'analyse des cristaux obtenus après le broyage et le chauffage de l'anhydride **III.9** avec la *p*-anisidine **III.11** confirme la formation du phthalimide **III.9.11** (Figure 4.33a).

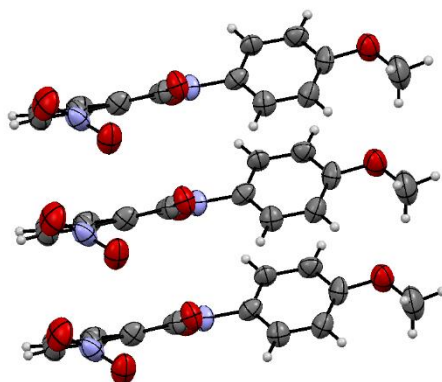
La résolution de la structure du monocristal issu de la recristallisation de l'imide **III.9.11** permet de confirmer sa présence ($R = 7,23\%$) qui cristallise dans une maille monoclinique $P2_1$ (Figure 4.33b). L'unité asymétrique contient un molécule. L'imide **III.9.11** forme des colonnes de molécules selon le paramètre a de la cellule, avec une distance entre les plans de $3,83(2)\text{ \AA}$ (Figure 4.33c).



a)



b)



c)

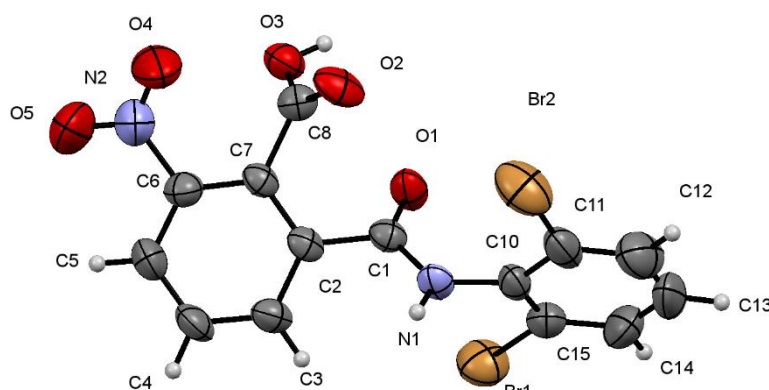
Figure 4.33 : a) Structure 3D (ellipsoïde d'agitation thermique à 50 % de probabilité), avec numérotation des atomes lourds, de l'imide **III.9.11**, b) Empilement cristallin, c) représentation de la superposition des molécules suivant la direction a.

Un résultat très intéressant est la cristallisation d'un intermédiaire de la réaction de l'anhydride **III.9** avec la 2,6-dibromoaniline **III.14**. Comme pour la synthèse des maléimides, le produit ouvert, le phthalamide **III.9.14o**, a été confirmé (Figure 4.34a). Le monocristal provient de la recristallisation du solide chauffé amorphe. L'analyse ^1H -RMN confirme qu'il y a plus de forme ouverte **III.9.14o** que de forme fermée finale **III.9.14**.

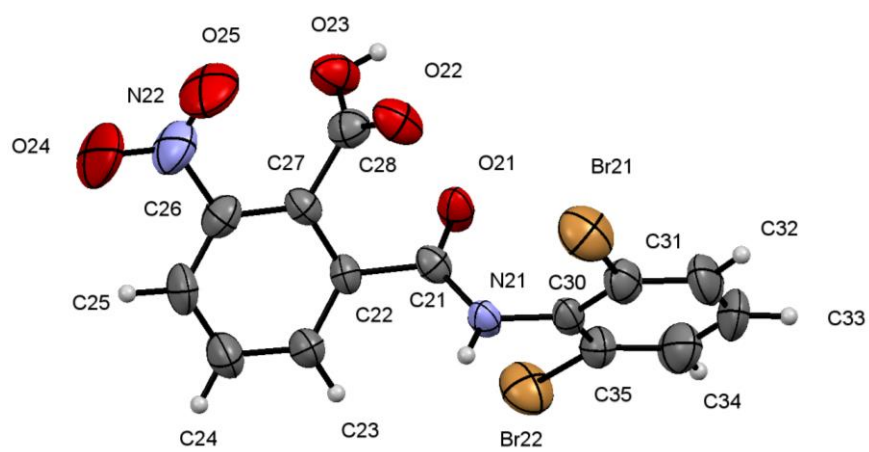
La résolution de la structure du monocristal issu de la recristallisation de l'amide **III.9.14o** permet de confirmer sa présence ($R = 6,54\%$) qui cristallise dans une maille triclinique P-1 (Figure 4.34b). Les deux molécules dans l'unité asymétrique, diffèrent par l'angle de torsion N1(21)-C1(1)-C2(22)-C8(28) de $131,8(6)^\circ$ pour la molécule A et de $141,2(6)^\circ$ pour la molécule B. Les groupements acides carboxyliques sont positionnés de manière à former des ponts hydrogène intermoléculaires (Figure 4.34c et Tableau 4.13) et le carbonyle de l'amide forme aussi un pont hydrogène intermoléculaire avec le proton porté par l'azote de l'amide (Figure 4.34d).

Tableau 4.13 : Géométrie des ponts hydrogène intermoléculaires de la structure l'imide **III.9.14o**.

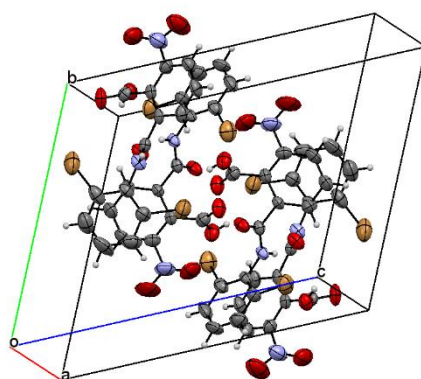
D—H...A	D—H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D—H...A ($^\circ$)
O ₃ —H _{3O} ...O ₂	0,821	1,938	2,677(7)	149,4
N ₁ —H _{1N} ...O ₂₁	0,860	2,105	2,923(8)	158,6



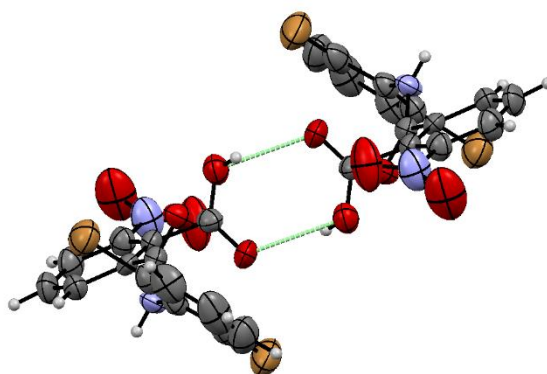
a) Mol A



Mol B



b)



c)

Le broyage de l'anhydride 4-nitrophthalique **III.10** avec les anilines **III.11** à **III.16** a aussi été étudié. Comme dans les exemples précédents, le broyage suivi du chauffage permet de former le phthalimide correspondant **III.10.11** à **III.10.16**.

Dans le cas de la réaction de l'anhydride 4-nitro-phthalique **III.10** avec la 2,6-dibromoaniline **III.14**, le phthalimide **III.10.14** est formé comme le prouve la détermination de sa structure cristalline (Figure 4.36a). L'intermédiaire ouvert **III.10.14o** a aussi été cristallisé à partir du solide chauffé (Figure 4.36b). Cette forme ouverte provient de la première attaque nucléophile de l'azote de l'aniline sur l'anhydride nitrophthalique.

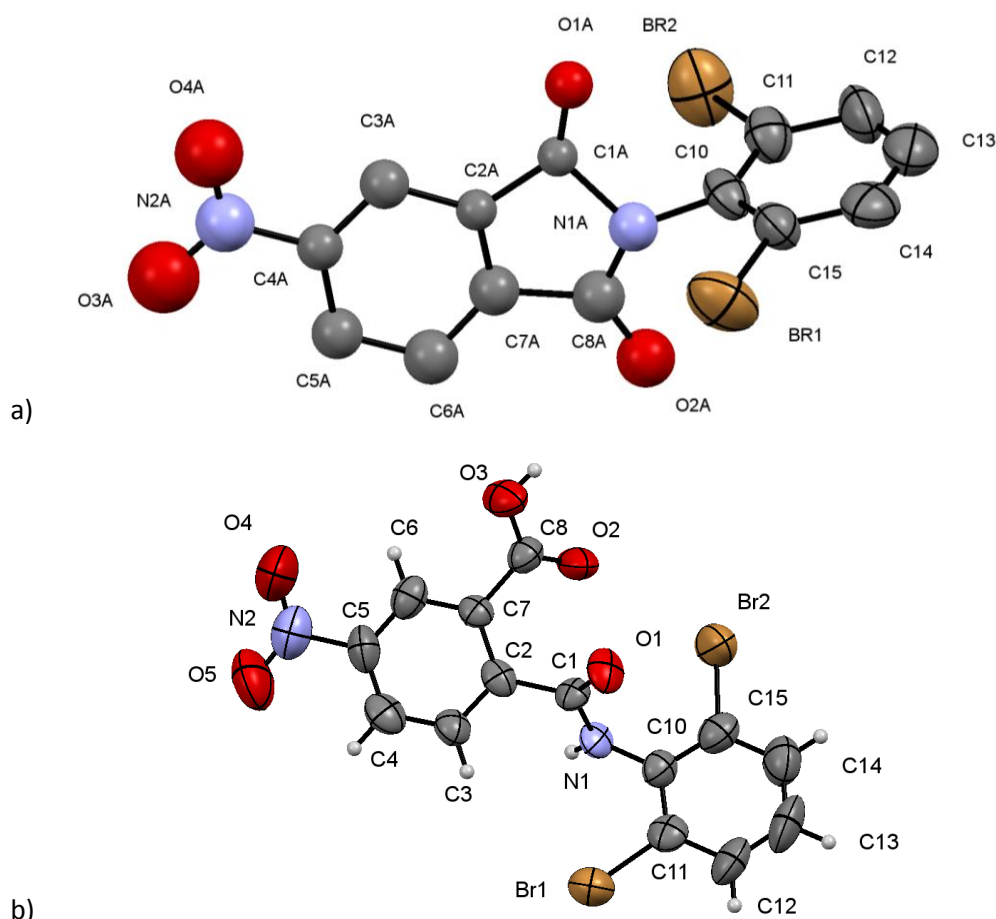


Figure 4.36 : a) Structure 3D (ellipsoïde d'agitation thermique à 50 % de probabilité pour C10-15, Br, et iso pour les autres atomes), avec numérotation des atomes lourds, de l'imide **III.10.14** et b) structure 3D (ellipsoïde d'agitation thermique à 50 % de probabilité) de l'amide **III.10.14o**.

La résolution de la structure du monocristal issu de la recristallisation de l'amide **III.10.14o** permet de confirmer sa présence ($R = 6,98\%$) qui cristallise dans une maille monoclinique $P2_1/n$ (Figure 4.37a). L'unité asymétrique contient une molécule. Les groupements acides carboxyliques sont positionnés de manière à former des ponts hydrogène intermoléculaires (mais les hydrogènes ne sont pas positionnés) (Tableau 4.15 et Figure 4.37b) et le carbonyle de l'amide forme aussi un pont hydrogène intermoléculaire avec le proton porté par l'azote de l'amide (Tableau 4.15 et Figure 4.37c).

Tableau 4.15 : Géométrie des ponts hydrogène intermoléculaires de la structure l'imide **III.10.14o**.

D—H...A	D—H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D—H...A (°)
O ₃ ...O ₂	0,819	1,768	2,58(1)	173,2
N ₁ —H _{1N} ...O ₁	0,860	2,088	2,891(9)	154,9

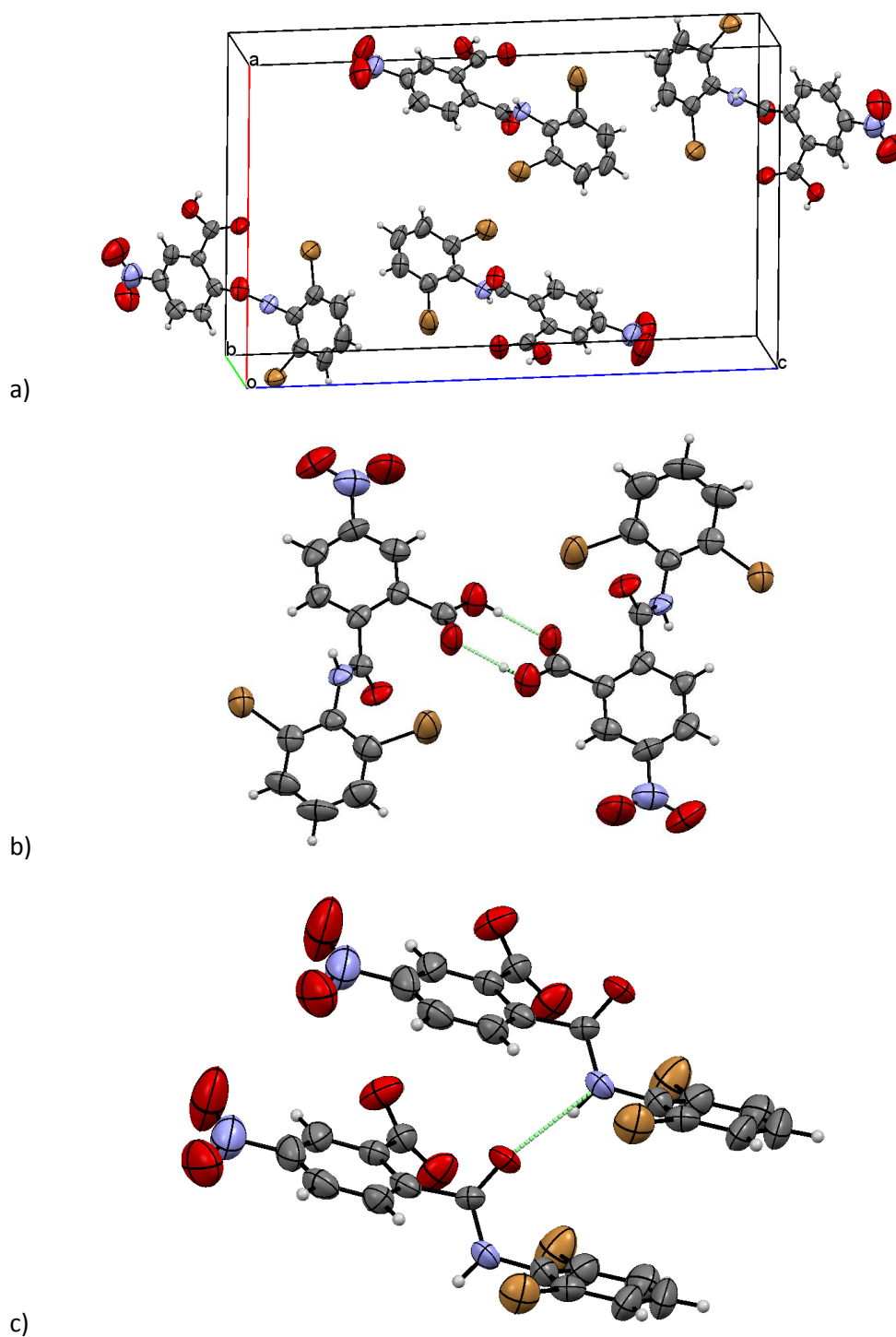


Figure 4.37 : a) Empilement cristallin de l'amide **III.10.14o**, b) Représentation des ponts hydrogène intermoléculaires reliant les fonctions acides carboxyliques et c) Représentation du pont hydrogène intermoléculaire reliant les fonctions amides.

La résolution de la structure du monocristal issu de la recristallisation de l'amide **III.10.14** permet de confirmer sa présence dans une maille orthorhombique $I2/a$ ($R = 4,91\%$) (Figure 4.38a). L'unité asymétrique contient une molécule. L'agitation et la symétrie permettent d'avoir deux positions (dus au désordre) dans la structure qui diffèrent essentiellement par la position du groupement nitro

(Figure 4.38b). S'il est placé d'une certaine manière pour une molécule, la molécule voisine aura son groupement nitro dans une position adaptée, et inversement (Figure 4.38c).

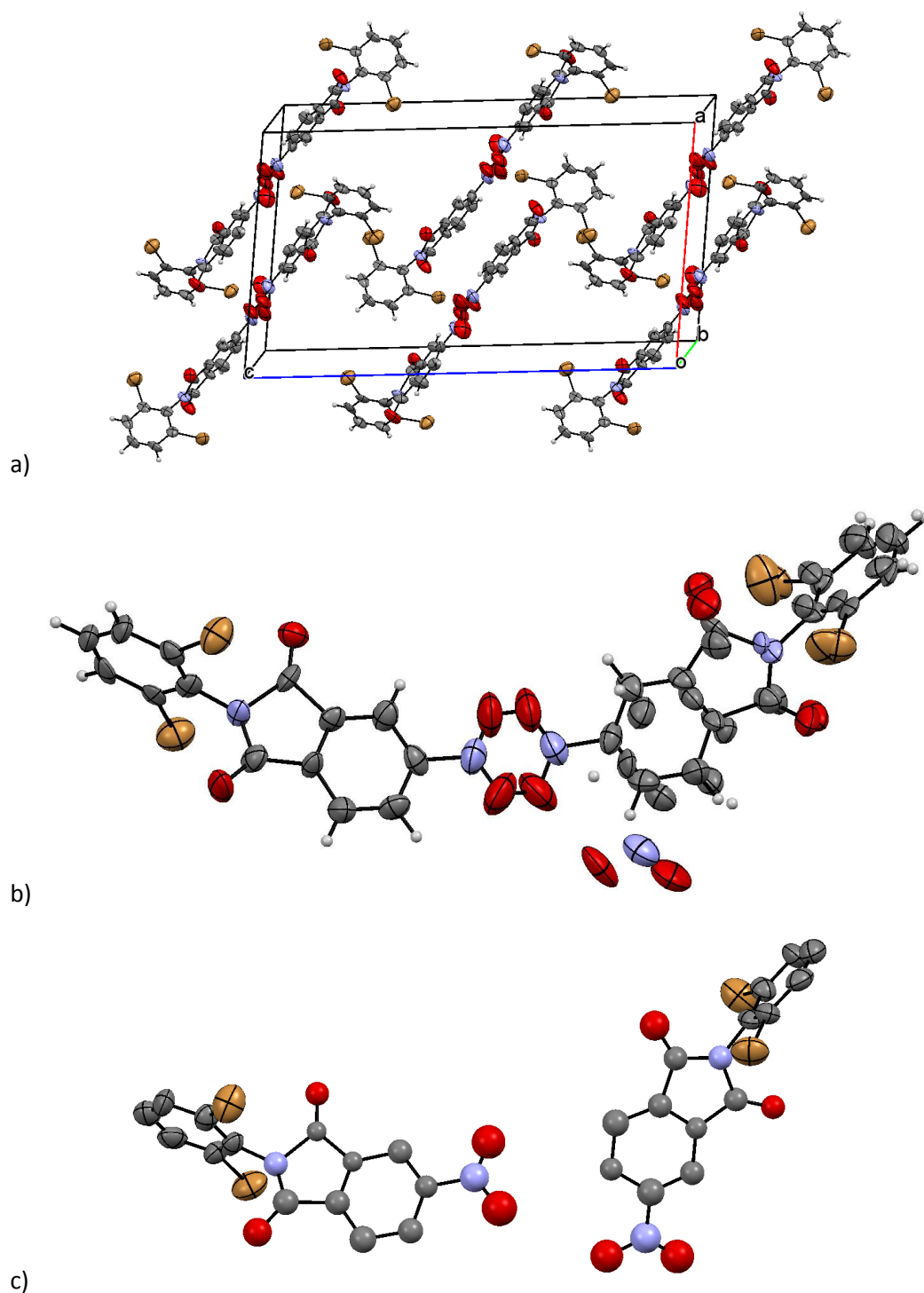
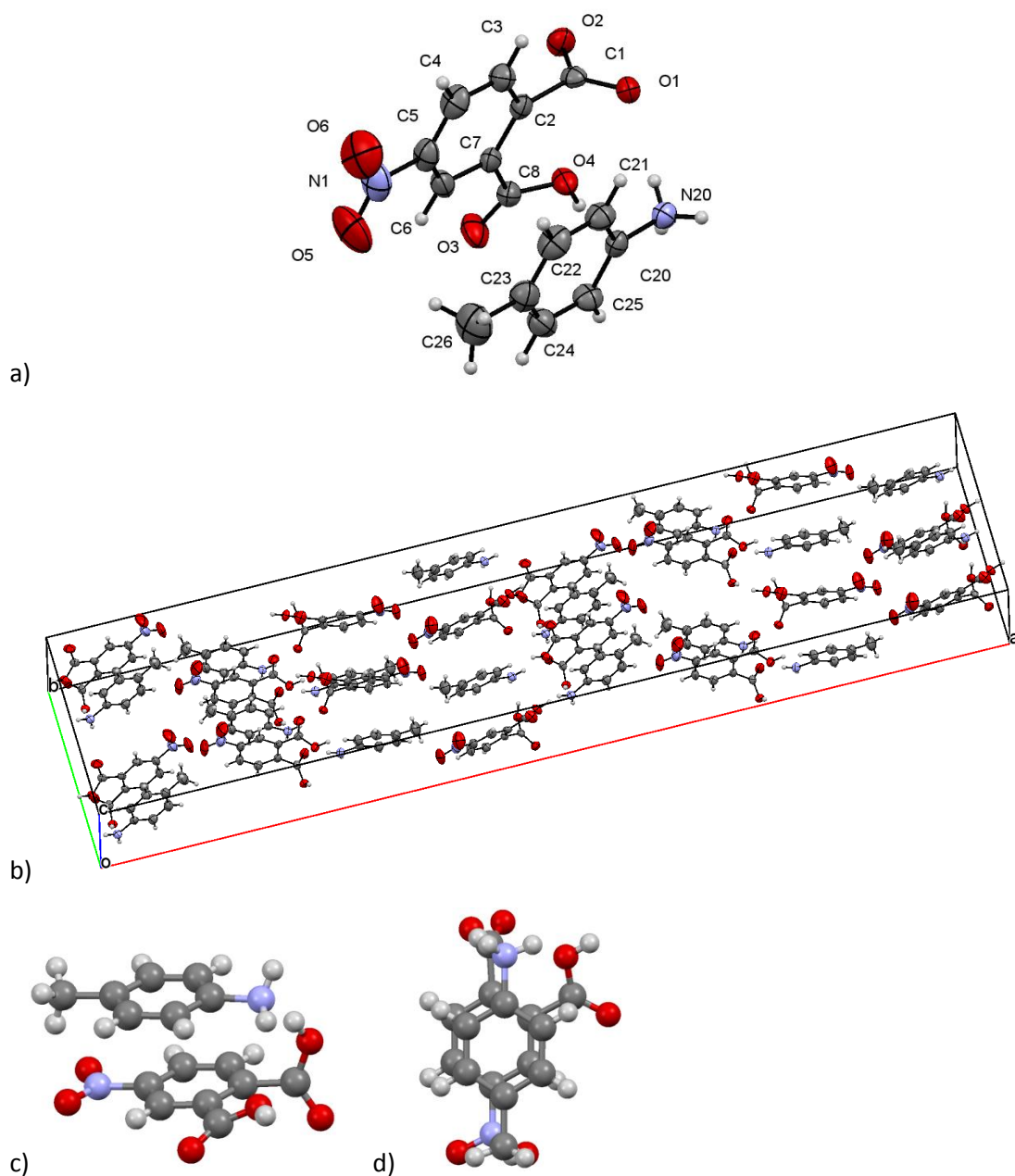


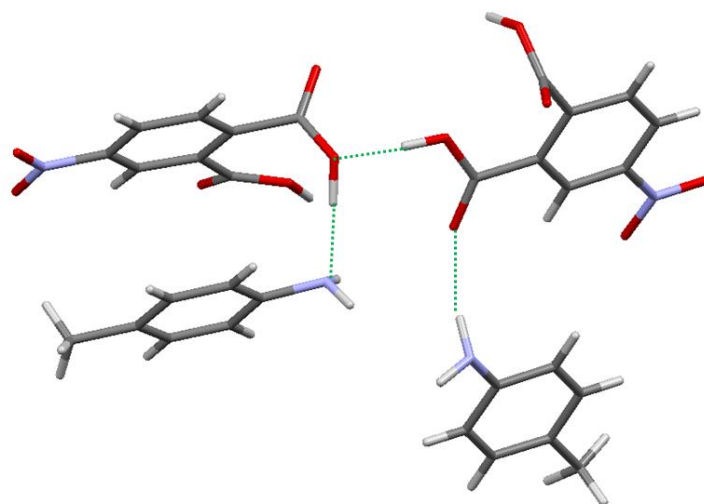
Figure 4.38 : a) Empilement cristallin de l'amide **III.10.14**, b) représentation du désordre possible et c) représentation d'une des 2 possibilités du désordre.

Une nouvelle forme cristalline d'un intermédiaire a été découverte dans le cas de la réaction entre l'anhydride 4-nitrophthalique **III.10** avec la *p*-toluidine **III.15**. Dans ce cas, l'intermédiaire correspond au co-cristal entre la *p*-toluidine **III.15** et l'acide 4-nitrophthalique **III.10o**, la forme hydrolysée de l'anhydride 4-nitrophthalique **III.10** (Figure 4.39a). Le co-cristal cristallise dans une maille

orthorhombique *Fdd2* ($R = 4,62\%$) (Figure 4.39b). L'unité asymétrique contient une molécule. Les deux cycles aromatiques se superposent et sont distants de $3,757\text{ \AA}$ (Figure 4.39c et d). La géométrie des deux acides carboxyliques prouve la structure d'un co-cristal à la place d'un sel. L'alternance des simples liaisons C-OH et doubles liaisons C=O des deux motifs COOH en est la confirmation. Dans ce co-cristal 1:1, les deux noyaux aromatiques sont stabilisés par une interaction de type π - π . La stabilisation du complexe est renforcée par des ponts hydrogène intramoléculaires (Figure 4.39e et Tableau 4.16).

Cette nouvelle structure prouve qu'un co-cristal est un intermédiaire viable dans la réaction à l'état solide.





e)

Figure 4.39 : a) Structure 3D (ellipsoïde d'agitation thermique à 50 % de probabilité), avec numérotation des atomes lourds, du co-cristal **III.10o.15**, b) Empilement cristallin du co-cristal **III.10o.15**, c) et d) Vues perpendiculaires du stacking π - π du co-cristal 1:1, e) Représentation des ponts hydrogène du co-cristal.

Tableau 4.16 : Géométrie des ponts hydrogène de la structure du co-cristal **III.10o.15**.

D—H...A	D—H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D—H...A (°)
N ₂₀ —H _{2N} ...O ₄	0,896	2,588	3,019(3)	110,3
N ₂₀ —H _{2N} ...O ₂ (i)	0,896	1,936	2,789(3)	158,4
N ₂₀ —H _{3N} ...O ₂ (ii)	0,892	2,454	2,928(3)	113,7
N ₂₀ —H _{3N} ...O ₃ (ii)	0,892	2,069	2,912(3)	157,3
O ₄ —H _{4O} ...O ₁ (i)	0,91(4)	1,58(4)	2,485(2)	175(4)
O ₁ —H ₉₉₉ ...N ₂₀	0,99(9)	1,9(1)	2,824(3)	166(9)

Codes de symétrie : i = 1-x, 1/2-y, 1/2+z ; ii = x, 1/2+y, 1/2+z

L'empilement cristallin suggère un mécanisme dans lequel les molécules sont positionnées de manière optimale pour favoriser l'attaque nucléophile de l'aniline sur le carbone électrophile d'un des acides carboxyliques de deux manières différentes (Nu(a) et Nu(b)) (Figure 4.40). Comme l'anhydride 4-nitrophthalique **III.10** n'est pas symétrique, les deux attaques peuvent mener vers deux isomères différents (Figure 4.40).

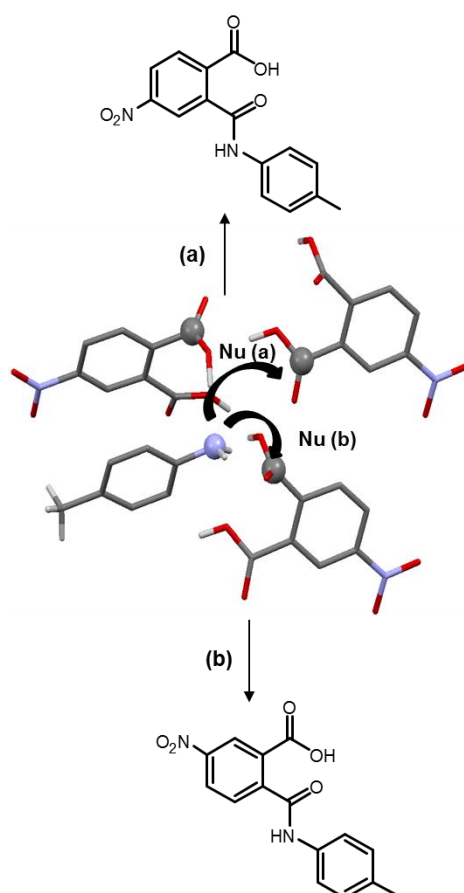
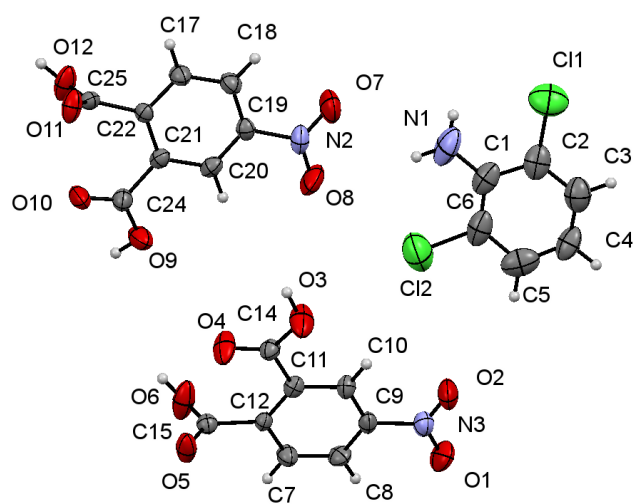


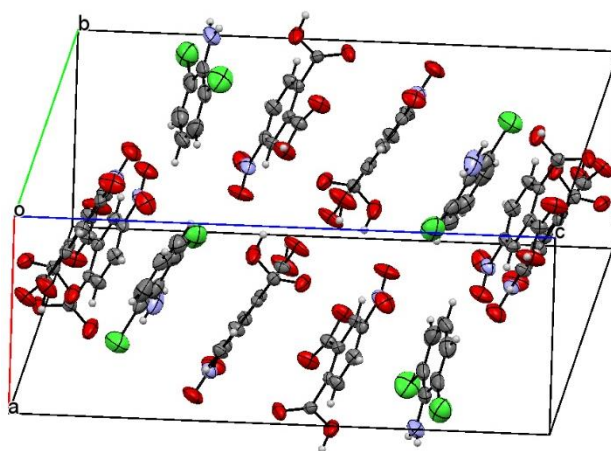
Figure 4.40 : Schématisation de la première étape potentielle dans le mécanisme de formation des phtalimides menant à l'amide monosubstitué (les flèches correspondent aux attaques nucléophiles de l'azote sur le carbone de l'acide carboxylique). Le mécanisme est déduit de la structure cristallographique du co-cristal **III.10o.15**.

Au cours de notre travail, le broyage de l'anhydride 4-nitrophthalique **III.10** avec la 2,6-dichloroaniline **III.13** mène également au mélange physique des réactifs de départ. En chauffant le solide à 110 °C, on forme une nouvelle poudre cristalline jaune. L'analyse par diffraction RX des cristaux obtenus par recristallisation dans l'EtOAc montre la présence d'un co-cristal intermédiaire, composé de l'acide 4-nitrophthalique **III.10o** et de la 2,6-dichloroaniline **III.13** (Figure 4.41a). La maille est monoclinique P21/n (R = 12,42 %) (Figure 4.41b). Ici aussi, la mesure des longueurs des liaisons des acides carboxyliques confirme la présence d'un co-cristal, et non pas d'un sel.

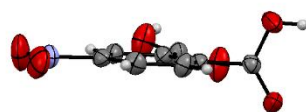
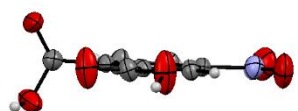
Le co-cristal se compose d'un rapport acide 4-nitrophthalique **III.10o** : 2,6-dichloroaniline **III.13** de 2:1. Il est stabilisé par une interaction de type stacking π - π entre les noyaux aromatiques (Figure 4.41c et d). L'empilement cristallin est aussi stabilisé par des ponts hydrogène intermoléculaires liant les acides carboxyliques. La 2,6-dichloroaniline se trouve stabilisée par les deux côtés. On trouve aussi des ponts hydrogène entre le groupe nitro et la liaison N-H de l'aniline. D'autres interactions hydrogène relient le groupement nitro aux hydrogènes aromatiques de l'aniline (Figure 4.41e et Tableau 4.17).



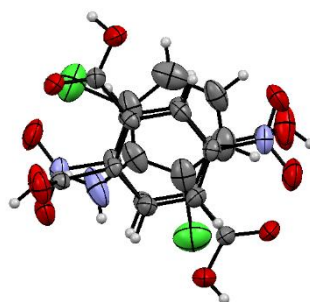
a)



b)



c)



d)

e)

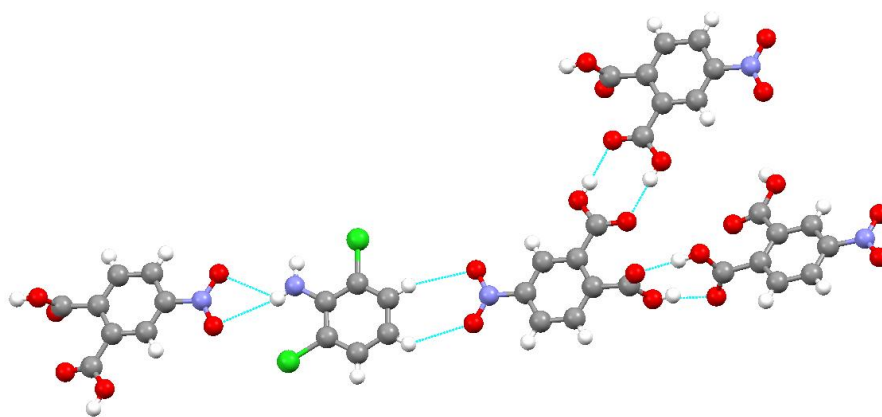


Figure 4.41 : a) Structure 3D (ellipsoïde d'agitation thermique à 50 % de probabilité), avec numérotation des atomes lourds, du co-cristal **III.10o.13**, b) Empilement cristallin, c) et d) Vues perpendiculaires du stacking π - π , e) Représentation des ponts hydrogène.

Tableau 4.17 : Géométrie des ponts hydrogène de la structure du co-cristal **III.10o.13**.

D—H...A	D—H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D—H...A (°)
N ₁ —H _{1A} ...O ₈	0,860	2,810	3,665(9)	172,6
N ₁ —H _{1B} ...O ₇	0,859	3,270	3,313(8)	85,4
O ₉ —H _{9O} ...O ₁₀	0,863	1,970	2,630(7)	132,4
O ₁₂ —H _{12O} ...O ₅	0,866	1,940	2,669(6)	141,0
O ₆ —H _{6O} ...O ₁₁	0,869	2,209	2,672(6)	113,0

Cette proximité des deux réactifs dans la maille suggère à nouveau une attaque nucléophile de l'azote de l'aniline sur le carbone de l'acide carboxylique pour former l'intermédiaire ouvert. Ce résultat montre qu'un co-cristal est un intermédiaire possible pour les réactions conduisant aux formes ouvertes (amide) dans le cadre des réactions que nous avons étudié.

Afin de confirmer cette hypothèse, nous avons décidé de chauffer le co-cristal **III.10o.13** à 140 °C pendant 1 h. L'analyse ¹H-RMN du brut réactionnel montre une conversion du co-cristal en la formation d'un mélange de 3 composés : l'amide intermédiaire **III.10.13o**, le phthalimide final **III.10.13** et l'acide 4-nitrophthalique **III.10o** résultant de l'excès de deux équivalents de cette molécule dans le co-cristal initial (Figure 4.42).

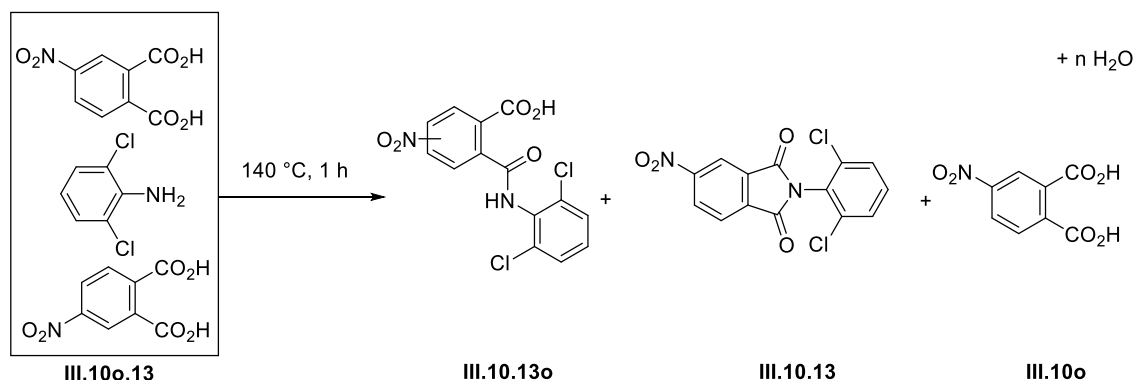


Figure 4.42 : Schéma réactionnel de la synthèse de l'amide **III.10.13o** et de l'imide **III.10.13** à partir du co-cristal **III.10o.13** par un chauffage d'une heure à 140 °C.

Dans la base de données CSD, nous ne trouvons pas d'autres formes cristallines de 4-nitrophthalimides.

4.3.5 Réflexion sur les étapes de formation des phthalimides

En se basant sur les réactivités observées et les structures obtenues en cristallisant les produits de réactions, mais aussi certains composés intermédiaires, nous proposons un schéma de formation à l'état solide des phthalimides à partir de l'anhydride phthalique et d'une amine primaire ou d'une aniline par un couplage broyage/chauffage (Figure 4.43).

En partant des réactifs de départ, l'anhydride phthalique et l'amine (situation **A**), le broyage mène à la formation de l'intermédiaire phthalamide (situation **B**). L'amine vient attaquer un des carbones du motif anhydride pour former l'intermédiaire phthalamide **B** qui se retrouve en phase cristalline ou amorphe en fonction des cas.

Ensuite, le chauffage de l'intermédiaire phthalamide **B** à l'état solide (amorphe ou cristallin) permet la formation du phthalimide final (situation **C**). La réaction consiste en une deuxième substitution par l'azote sur l'autre groupe carboxyle permet la formation du phthalimide **C**, avec une perte d'une molécule d'eau. Le phthalimide final **C** peut être obtenu sous forme amorphe ou cristallin en fonction des cas.

Ces deux premières étapes sont classiques dans ce type de réaction, mais l'intérêt de la synthèse à l'état solide est la réalisation de cette synthèse sans réactifs activés et/ou catalyseur, tout en restant dans des conditions douces.

Cependant, une autre voie permet aussi la formation des phthalimides, à savoir, les réactifs peuvent s'hydrater avec une molécule d'eau résiduelle pour former un sel (situation **D**), ou plus intéressant, un co-cristal (situation **E**). Le broyage des réactifs **A** peut mener à la formation d'un co-cristal **E**. Nous avons aussi démontré que le chauffage de ce co-cristal peut mener à la formation de l'intermédiaire phthalamide **B** et au phthalimide final **C**. Dans notre travail, nous n'avons pas réussi, pour l'instant, à prouver que le broyage du co-cristal **E** pouvant mener à la même réactivité.

La structure particulière du co-cristal **E** permettrait un positionnement préférentiel de l'amine en vue de son attaque nucléophile pour former le phthalimide **C**.

L'implication des co-cristaux au cours du processus de synthèse à l'état solide est en accord avec les preuves fournies par Zaworotko *et al.* (Cheney *et al.*, 2008).

Le passage par un co-cristal **E** n'est pas systématique. Il faut pour cela que cette forme co-cristalline soit assez stable pour se former et suffisamment réactive pour pouvoir continuer à réagir et à former le phthalamide **B** ou phthalimide **C**. Le processus peut aussi être tellement rapide qu'il nous soit impossible de le détecter par les analyses classiques. C'est aussi dans cet esprit d'identification de ce co-cristal que nous avons collaboré avec le Professeur Emmerling, au BAM, à Berlin, sans succès, à ce jour, sur ce point précis.

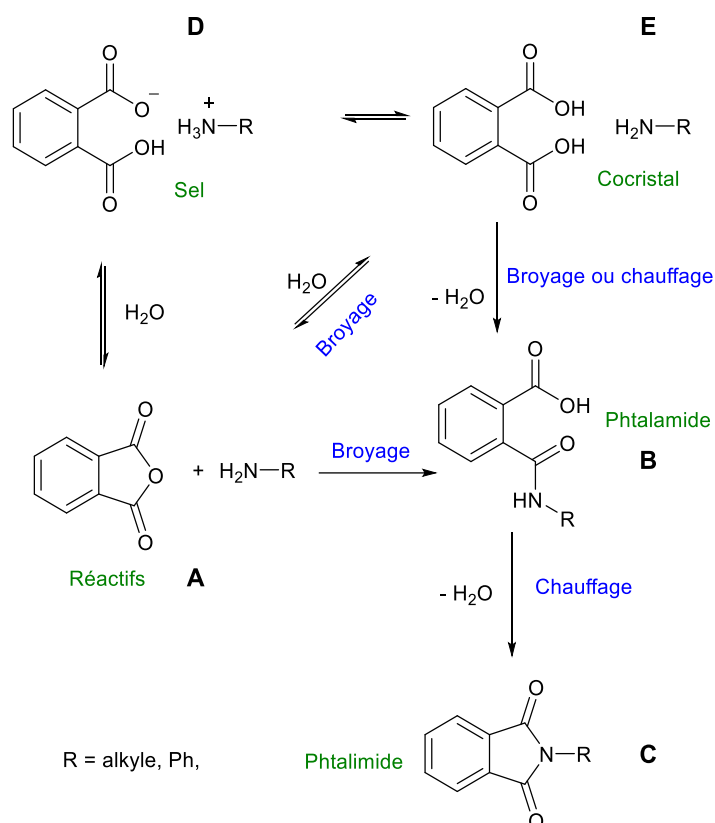


Figure 4.43 : Etapes possibles de la formation du phtalimide **C**, en partant de l'anhydride phtalique et de l'amine, se basant sur les intermédiaires recristallisés.

4.3.6 Conclusions

Dans ce chapitre, nous avons démontré que le broyage à l'état solide d'un anhydride maléique ou d'un anhydride phtalique avec des amines primaires ou des anilines substituées peut mener à différents intermédiaires possibles. Les intermédiaires isolés ont été identifiés comme étant les amides résultant de la première attaque nucléophile de l'amine sur l'anhydride ou des co-cristaux de l'amine avec l'acide phtalique, provenant de l'hydrolyse de l'anhydride phtalique. En chauffant le broyat, nous avons pu obtenir les composés imides souhaités.

Nous avons mis en évidence la formation de ces produits de synthèse par différentes caractéristiques physicochimiques (RMN, DRXp, T_{fus}) et par une série de structures cristallines. Nous avons aussi réussi à isoler certains composés intermédiaires à l'état solide. Ils ouvrent la voie à la formation du phtalimide final, entièrement cyclisé, et suggèrent un mécanisme potentiel qui pourrait impliquer un intermédiaire co-cristallin et/ou l'amide ouvert. L'implication des co-cristaux au cours du processus de synthèse à l'état solide est en accord avec les preuves fournies par Zaworotko *et al.* (Cheney *et al.*, 2008).

En collaboration avec l'équipe du Professeur Emmerling à Berlin (BAM), nous avons investigué l'avancement d'une réaction mécano-chimique *in situ*. Cela a démontré que le broyage d'un anhydride phtalique avec une aniline menait à la formation de l'amide intermédiaire en quelques minutes et que le chauffage de cet amide menait à la formation de l'imide final.

Nous n'avons pas noté de grandes différences de réactivité des différents phtalimides étudiés. Nous arrivons, dans tous les cas, à la formation du phtalimide final. Cependant, nous n'obtenons des formes co-cristallines qu'avec l'anhydride 4-nitrophtalique **III.10**. Ceci s'expliquerait par l'effet inductif attracteur du groupement nitro qui favorise et stabilise les ponts hydrogène du co-cristal.

Nous n'avons pas non plus visualisé de différences marquées entre les réactivités des anilines étudiées. Seule la 2,6-dichloroaniline **III.13** semble être un peu moins réactive. Ceci s'expliquerait par deux paramètres : d'une part, l'effet stérique des deux atomes de chlore qui gênerait les attaques nucléophiles de l'amine, et d'autre part, l'effet inductif attracteur des deux atomes de chlore qui diminuerait la nucléophilicité de l'azote.

5 Conclusions et perspectives

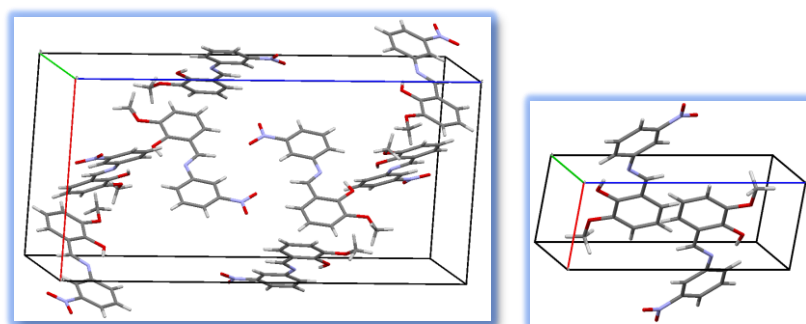
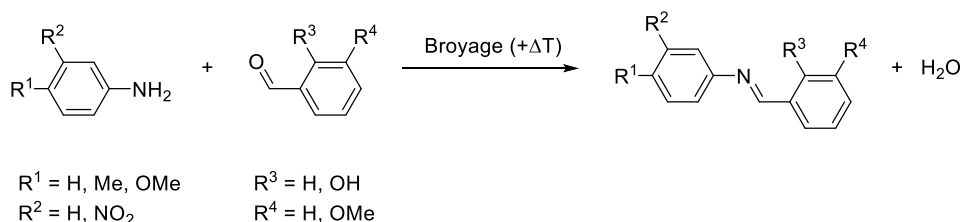
5.1 Conclusions

Dans notre travail de thèse de doctorat, nous avons démontré que la mécanosynthèse, par broyage, est un complément aux voies classiques pour la synthèse d'imines, de salophènes, de complexes métalliques de salophènes, de maléimides et de phthalimides. Dans certains cas, un couplage avec un chauffage du broyat est nécessaire à la formation des composés souhaités. L'obtention de nombreuses structures cristallines, dont certaines formes polymorphes, a confirmé l'intérêt de cette approche.

Dans le cas des imines simples, le broyage manuel, pendant 5 à 10 minutes, et le broyage automatique permettent une synthèse simple, rapide, propre et efficace (plus de 90 % de rendement) des bases de Schiff substituées (et plus particulièrement des salicylidèneanilines). On a pu réaliser la synthèse des imines **II.2.4** à **II.3.5** par broyage manuel en 5-10 minutes avec de très bons rendements. Dans le cas de l'imine **II.3.4**, le broyage manuel est inefficace, mais le chauffage du broyat mène à la formation de l'imine recherchée.

Nous n'avons pas observé de différences majeures, de réactivité en fonction des substitutions présentes sur les anilines et les benzaldéhydes sauf dans le cas particulier de la synthèse de l'imine **II.3.4**. La 3-nitroaniline **II.3** est moins nucléophile et le benzaldéhyde **II.4** n'est pas activé comme l'est l'*o*-vanilline **II.5**.

L'analyse structurale des cristaux obtenus a confirmé la stabilité de la forme énol et mis en évidence la présence d'un pont hydrogène intramoléculaire entre le groupement hydroxyle et l'azote de l'imine. Ce lien permet de renforcer la conjugaison entre l'imine et le noyau aromatique et de rendre ces deux groupements coplanaires. Deux polymorphes de l'imine **II.3.5** ont pu être cristallisés.

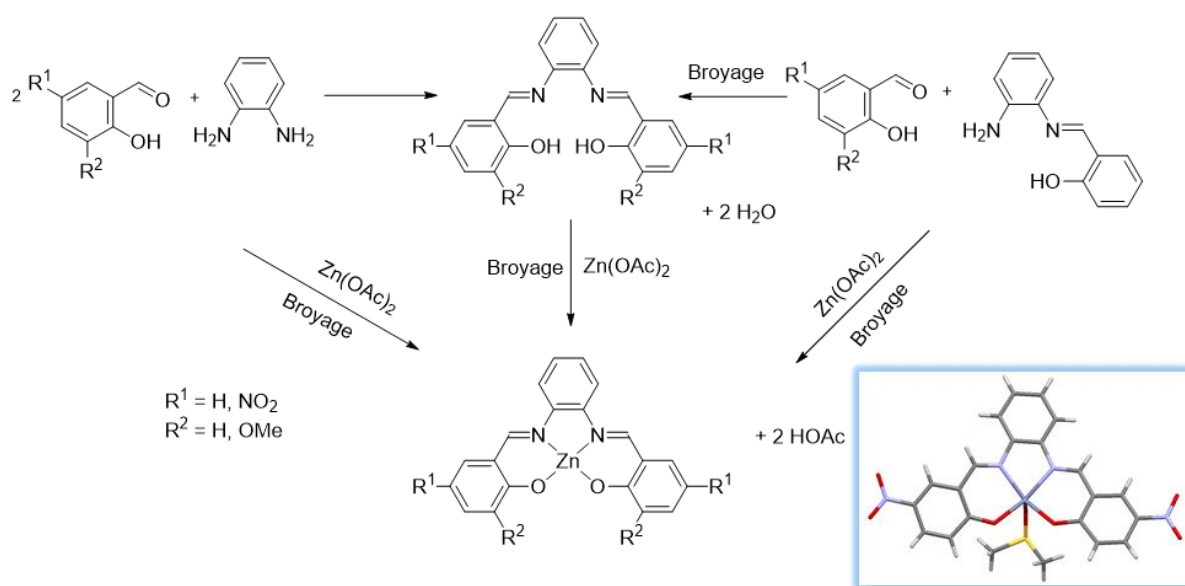


Nous avons réussi à adapter notre méthodologie à la synthèse de salophènes et de complexes salophène/zinc symétriques et asymétriques avec des rendements acceptables à bons. Une nouvelle structure cristalline d'un complexe au zinc a été découverte. Dans certaines synthèses, l'utilisation de quelques gouttes de solvant (le méthanol) a permis de faciliter le broyage et la formation du produit souhaité. Ces synthèses ont l'avantage d'être rapides, de l'ordre d'une heure, et n'ont besoin que d'un lavage rapide comme purification, offrant une alternative avantageux aux méthodes classiques.

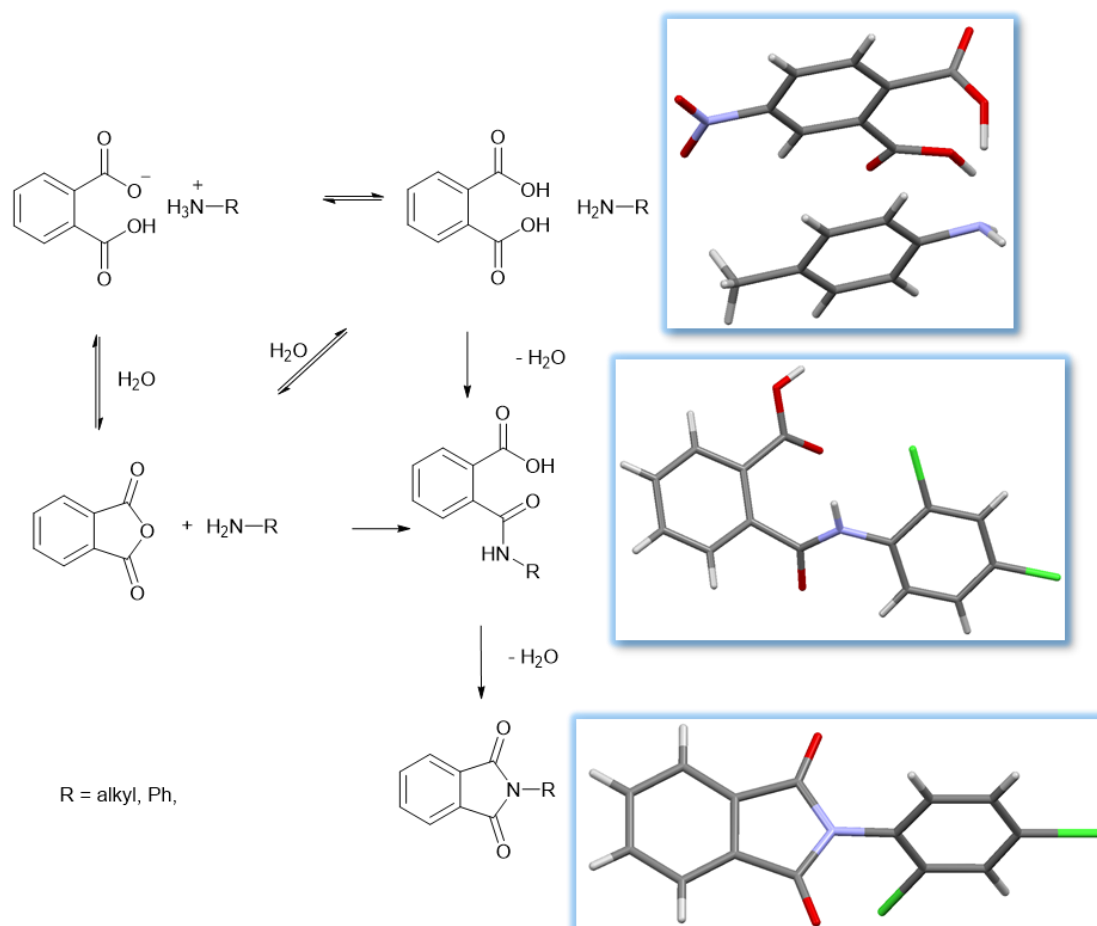
Dans le cas des synthèses de salophènes et de complexes asymétriques, nous formons le composé asymétrique en mélange avec les deux composés symétriques correspondants, dans des rapports statistiques respectifs de 2/1/1. Les rendements estimés sont dès lors assez moyens.

L'utilisation du chlorure de zinc, comme source de cation métallique, n'est pas adaptée à ce type de synthèse de complexes métalliques. L'acétate de zinc s'est par contre avéré une excellente source d'ion métallique.

Les réactivités du salicylaldéhyde **II.6** et de l'*o*-vanilline **II.5** sont équivalentes dans les synthèses proposées. Les rendements obtenus sont semblables. La réactivité du 5-nitrosalicylaldéhyde **II.7** est assez particulière. Il n'a pas été possible de former de salophènes mais bien les complexes au zinc, avec un excellent rendement pour le complexe symétrique **II.7.7Zn**.



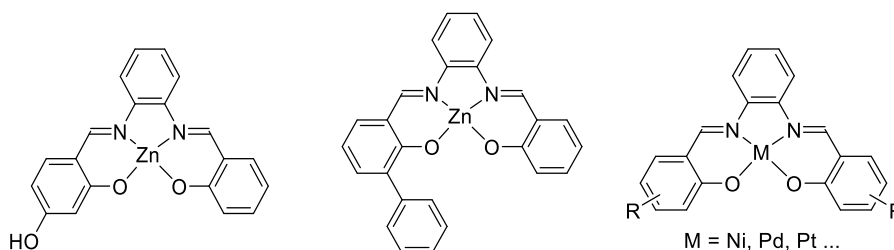
Nous avons ensuite démontré que le broyage à l'état solide d'un anhydride maléique ou d'un anhydride phtalique avec des amines primaires ou des anilines substituées menait à différents intermédiaires possibles. Les intermédiaires isolés ont été identifiés comme étant les amides résultant de la première attaque nucléophile de l'amine sur l'anhydride ou des co-cristaux de l'amine avec l'acide phtalique, provenant de l'hydrolyse de l'anhydride. Ces composés suggèrent un mécanisme qui pourrait impliquer un intermédiaire co-cristallin et l'amide ouvert. L'implication des co-cristaux au cours du processus de synthèse à l'état solide est en accord avec les preuves fournies par Zaworotko *et al.* (Cheney *et al.*, 2008).



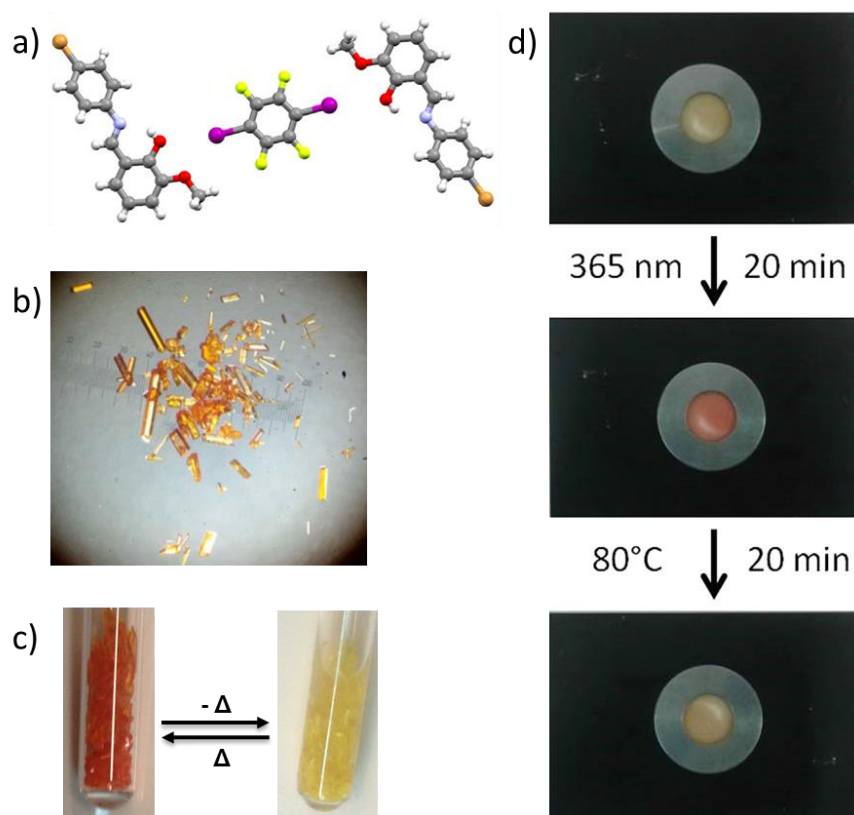
En collaboration avec l'équipe du Professeur Emmerling à Berlin (BAM), nous avons investigué l'avancement d'une réaction mécano-chimique *in situ*. Cette approche encore peu explorée a démontré que le broyage d'un anhydride phtalique avec une aniline menait à la formation de l'amide intermédiaire en quelques minutes et que le chauffage de cet amide mène à la formation de l'imide final.

5.2 Perspectives

Les perspectives de notre travail de thèse sont multiples. Tout d'abord, en collaboration avec l'équipe du Professeur Della Cort de Rome, nous pourrions essayer de varier les substituants possibles sur les complexes salophènes/zinc symétriques et asymétriques. En ajoutant un groupement hydroxyle, nous multiplierions les possibilités de variations et en ajoutant un phényle, nous formerions un récepteur anionique. Par ailleurs, nous pourrions aussi essayer d'incorporer d'autres métaux de transitions (nickel, palladium, platine ...) au sein des complexes salophènes.



Ensuite, en synthétisant une variété d'imines substituées, nous pourrions en étudier les propriétés thermo- et photochromiques. Ce projet, mené au sein de notre laboratoire par Andrea Carletta, est déjà valorisé dans une série de mémoires (Xavier Buol, Céline Smulders et Margaux Simon) et plusieurs publications (Carletta *et al.*, 2015; Carletta *et al.*, 2016; Carletta *et al.*, 2017).



Les amides et imides synthétisés, comme le sont des analogues au RG108 et DML1, pourraient être testés comme inhibiteurs d'ADN méthyltransférase (DNMT). Dans ce contexte, l'imide **III.1.2** a déjà été testée sur la DNMT1 et DNMT3a (Rondelet *et al.*, 2017).

La perspective la plus fondamentale serait la compréhension du mécanisme de synthèse. En collaboration avec l'équipe d'Emmerling à Berlin (BAM), nous aimerions investiguer par des analyses DRXp et IR *in situ* les réactions rencontrées dans ce travail de thèse. En identifiant de nouvelles formes intermédiaires et visualisant les changements structuraux, nous pourrions avancer dans la compréhension de la synthèse à l'état solide, la mécanochimie. Et particulièrement, l'étude *in situ* du broyage de co-cristaux vers la formation d'amides et d'imides nous semble une approche particulièrement intéressante.

6 Bibliographie

- Achar, T.K., Maiti, S., Mal, P., 2014. IBX works efficiently under solvent free conditions in ball milling. *RSC Advances* 4, 12834-12839.
- Allen, C.L., Chhatwal, A.R., Williams, J.M.J., 2012. Direct amide formation from unactivated carboxylic acids and amines. *Chemical Communications* 48, 666-668.
- Alptürk, O., Rusin, O., Fakayode, S.O., Wang, W., Escobedo, J.O., Warner, I.M., Crowe, W.E., Král, V., Pruet, J.M., Strongin, R.M., 2006. Lanthanide complexes as fluorescent indicators for neutral sugars and cancer biomarkers. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 103, 9756-9760.
- Bahramian, B., Mirkhani, V., Moghadam, M., Amin, A.H., 2006. Water-soluble manganese(III) salen complex as a mild and selective catalyst for oxidation of alcohols. *Applied Catalysis A: General* 315, 52-57.
- Balaz, P., 2008. *Mechanochemistry in Nanoscience and Minerals Engineering* Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.
- Balaz, P., Achimovicova, M., Balaz, M., Billik, P., Cherkezova-Zheleva, Z., Criado, J.M., Delogu, F., Dutkova, E., Gaffet, E., Gotor, F.J., Kumar, R., Mitov, I., Rojac, T., Senna, M., Streletskii, A., Wieczorek-Ciurowa, K., 2013. Hallmarks of mechanochemistry: from nanoparticles to technology. *Chemical Society Reviews* 42, 7571-7637.
- Balema, V.P., Wiench, J.W., Pruski, M., Pecharsky, V.K., 2002. Mechanically induced solid-state generation of phosphorus ylides and the solvent-free Wittig reaction. *Journal of the American Chemical Society* 124, 6244-6245.
- Bis, J.A., Vishweshwar, P., Middleton, R.A., Zaworotko, M.J., 2006. Concomitant and Conformational Polymorphism, Conformational Isomorphism, and Phase Relationships in 4-Cyanopyridine-4,4'-biphenol Cocrystals. *Crystal Growth & Design* 6, 1048-1053.
- Blackburn, L., Taylor, R.J.K., 2001. In situ oxidation-imine formation-reduction routes from alcohols to amines. *Organic Letters* 3, 1637-1639.
- Boldyreva, E., 2013. Mechanochemistry of inorganic and organic systems: what is similar, what is different? *Chemical Society Reviews* 42, 7719-7738.
- Braga, D., Giaffreda, S.L., Grepioni, F., Pettersen, A., Maini, L., Curzi, M., Polito, M., 2006. Mechanochemical preparation of molecular and supramolecular organometallic materials and coordination networks. *Dalton Transactions*, 1249-1263.
- Braga, D., Grepioni, F., Maini, L., Capucci, D., Nanna, S., Wouters, J., Aerts, L., Quere, L., 2012. Combining piracetam and lithium salts: ionic co-crystals and co-drugs? *Chemical Communications* 48, 8219-8221.
- Brueckner, B., Garcia Boy, R., Siedlecki, P., Musch, T., Kliem, H.C., Zielenkiewicz, P., Suhai, S., Wiessler, M., Lyko, F., 2005. Epigenetic reactivation of tumor suppressor genes by a novel small-molecule inhibitor of human DNA methyltransferases. *Cancer Research* 65, 6305-6311.
- Busschaert, N., Caltagirone, C., Van Rossom, W., Gale, P.A., 2015. Applications of supramolecular anion recognition. *Chemical Reviews* 115, 8038-8155.
- Caira, M.R., Nassimbeni, L.R., Wildervanck, A.F., 1995. Selective formation of hydrogen bonded cocrystals between a sulfonamide and aromatic carboxylic acids in the solid state. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*, 2213-2216.
- Cametti, M., Nissinen, M., Cort, A.D., Mandolini, L., Rissanen, K., 2003. Uranyl-salophen based ditopic receptors for the recognition of quaternary ammonium halides. *Chemical Communications*, 2420-2421.
- Cametti, M., Nissinen, M., Dalla Cort, A., Mandolini, L., Rissanen, K., 2007. Ion pair recognition of quaternary ammonium and iminium salts by uranyl-salophen compounds in solution and in the solid state. *Journal of the American Chemical Society* 129, 3641-3648.
- Cametti, M., Dalla Cort, A., Mandolini, L., Nissinen, M., Rissanen, K., 2008. Specific recognition of fluoride anion using a metallamacrocyclic incorporating a uranyl-salen unit. *New Journal of Chemistry* 32, 1113-1116.

- Cametti, M., Ilander, L., Valkonen, A., Nieger, M., Nissinen, M., Nauha, E., Rissanen, K., 2010. Non-centrosymmetric tetrameric assemblies of tetramethylammonium halides with uranyl salophen complexes in the solid state. *Inorganic Chemistry* 49, 11473-11484.
- Carletta, A., Dubois, J., Tilborg, A., Wouters, J., 2015. Solid-state investigation on a new dimorphic substituted N-salicylidene compound: insights into its thermochromic behaviour. *CrystEngComm* 17, 3509-3518.
- Carletta, A., Buol, X., Leyssens, T., Champagne, B., Wouters, J., 2016. Polymorphic and isomorphic cocrystals of a N-salicylidene-3-aminopyridine with dicarboxylic acids: tuning of solid-state photo- and thermochromism. *The Journal of Physical Chemistry C* 120, 10001-10008.
- Carletta, A., Spinelli, F., d'Agostino, S., Ventura, B., Chierotti, M.R., Gobetto, R., Wouters, J., Grepioni, F., 2017. Halogen-bond effects on the thermo- and photochromic behaviour of anil-based molecular co-crystals. *Chemistry – A European Journal*, 1-14.
- Casimir, J.R., Guichard, G., Briand, J.-P., 2002. Methyl 2-((succinimidooxy)carbonyl)benzoate (MSB): a new, efficient reagent for N-phthaloylation of amino acid and peptide derivatives. *The Journal of Organic Chemistry* 67, 3764-3768.
- Cave, G.W.V., Raston, C.L., Scott, J.L., 2001. Recent advances in solventless organic reactions: towards benign synthesis with remarkable versatility. *Chemical Communications*, 2159-2169.
- Chadwick, K., Davey, R., Cross, W., 2007. How does grinding produce co-crystals? Insights from the case of benzophenone and diphenylamine. *CrystEngComm* 9, 732-734.
- Chen, Y.-F., Ng, S.W., 2007. 1,2-Bis[(2-hydroxy-3-methoxyphenyl)methylamino]benzene. *Acta Crystallographica Section E* 63, o2988.
- Cheney, M.L., Zaworotko, M.J., Beaton, S., Singer, R.D., 2008. Cocrystal controlled solid-state synthesis. A green chemistry experiment for undergraduate organic chemistry. *Journal of Chemical Education* 85, 1649-1651.
- Cheney, M.L., McManus, G.J., Perman, J.A., Wang, Z., Zaworotko, M.J., 2007. The role of cocrystals in solid-state synthesis: cocrystal-controlled solid-state synthesis of imides. *Crystal Growth & Design* 7, 616-617.
- Cheng, S., Ma, X., Hu, Y., Li, B., 2017. MnO₂/graphene oxide: A highly efficient catalyst for imine synthesis from alcohols and amines. *Applied Organometallic Chemistry* 31, e3659-n/a.
- Cho, S.-D., Kim, H.-J., Ahn, C., Falck, J.R., Shin, D.-S., 1999. The first preparation of oc-functionalized benzylamine. *tetrahedron Letters* 40, 8215-8217.
- Dalla Cort, A., Mandolini, L., Schiaffino, L., 2005. Exclusive transition state stabilization in the supramolecular catalysis of Diels-Alder reaction by a uranyl salophen complex. *Chemical Communications*, 3867-3869.
- Dalla Cort, A., De Bernardin, P., Forte, G., Yafteh Mihan, F., 2010. Metal-salophen-based receptors for anions. *Chemical Society Reviews* 39, 3863-3874.
- de Oliveira, K.N., Costa, P., Santin, J.R., Mazzambani, L., Bürger, C., Mora, C., Nunes, R.J., de Souza, M.M., 2011. Synthesis and antidepressant-like activity evaluation of sulphonamides and sulphonyl-hydrazones. *Bioorg Med Chem* 19, 4295-4306.
- Ding, L., Chu, Z., Chen, L., Lü, X., Yan, B., Song, J., Fan, D., Bao, F., 2011. Pd-Salen and Pd-Salan complexes: Characterization and application in styrene polymerization. *Inorganic Chemistry Communications* 14, 573-577.
- Doctrow, S.R., Huffman, K., Marcus, C.B., Tocco, G., Malfroy, E., Adinolfi, C.A., Kruk, H., Baker, K., Lazarowich, N., Mascarenhas, J., Malfroy, B., 2002. Salen-manganese complexes as catalytic scavengers of hydrogen peroxide and cytoprotective agents: structure-activity relationship studies. *Journal of Medicinal Chemistry* 45, 4549-4558.
- Dumur, F., Contal, E., Wantz, G., Gigmes, D., 2014. Photoluminescence of Zinc Complexes: Easily Tunable Optical Properties by Variation of the Bridge Between the Imido Groups of Schiff Base Ligands. *European Journal of Inorganic Chemistry* 2014, 4186-4198.
- Durak, D., Delikanlı, A., Demetgül, C., Kani, İ., Serin, S., 2013. Crystal structure of an unsymmetrical Schiff base, immobilization of its cobalt and manganese complexes on a silica support, and catalytic studies. *Transition Metal Chemistry* 38, 199-206.

- Eltayeb, N.E., Teoh, S.G., Teh, J.B.-J., Fun, H.-K., Ibrahim, K., 2007a. Second monoclinic polymorph of 2-(benzimidazol-2-yl)-6-methoxyphenol. *Acta Crystallographica Section E* 63, o300-o302.
- Eltayeb, N.E., Teoh, S.G., Ng, S.-L., Fun, H.-K., Ibrahim, K., 2007b. {2,2'-[1,2-Phenylenebis(nitrilomethylidyne)]diphenolato-[kappa]4O,N,N',O'}(pyridine-[kappa]N)zinc(II). *Acta Crystallographica Section E* 63, m1284-m1285.
- Escudero, M.I., Kremenichuzky, L.D., Perillo, I.A., Cerecetto, H., Blanco, M.M., 2011. Efficient cesium carbonate promoted N-alkylations of aromatic cyclic imides under microwave irradiation. *Synthesis* 2011, 571-576.
- Etter, M.C., Frankenbach, G.M., 1989. Hydrogen-bond directed cocrystallization as a tool for designing acentric organic solids. *Chemistry of Materials* 1, 10-12.
- Etter, M.C., Reutzel, S.M., Choo, C.G., 1993. Self-organization of adenine and thymine in the solid state. *Journal of the American Chemical Society* 115, 4411-4412.
- Etter, M.C., Urbanczyk-Lipkowska, Z., Zia-Ebrahimi, M., Panunto, T.W., 1990. Hydrogen bond-directed cocrystallization and molecular recognition properties of diarylureas. *Journal of the American Chemical Society* 112, 8415-8426.
- Faraday, M., 1820. On the decomposition of chloride of silver, by hydrogen, and by zinc. *Quarterly Journal of Science, Literature and the Arts* 8, 374-376.
- Ferguson, M., Giri, N., Huang, X., Apperley, D., James, S.L., 2014. One-pot two-step mechanochemical synthesis: ligand and complex preparation without isolating intermediates. *Green Chemistry* 16, 1374-1382.
- Fischer, F., Lubjuhn, D., Greiser, S., Rademann, K., Emmerling, F., 2016. Supply and Demand in the Ball Mill: Competitive Cocrystal Reactions. *Crystal Growth & Design* 16, 5843-5851.
- Fox, P.G., 1975. Mechanically initiated chemical reactions in solids. *Journal of Materials Science* 10, 340-360.
- Friščić, T., Jones, W., 2009. Recent advances in understanding the mechanism of cocrystal formation via grinding. *Crystal Growth & Design* 9, 1621-1637.
- Friščić, T., Trask, A.V., Jones, W., Motherwell, W.D.S., 2006. Screening for inclusion compounds and systematic construction of three-component solids by liquid-assisted grinding. *Angewandte Chemie International Edition* 45, 7546-7550.
- Friščić, T., Halasz, I., Beldon, P.J., Belenguer, A.M., Adams, F., Kimber, S.A.J., Honkimäki, V., Dinnebier, R.E., 2013. Real-time and in situ monitoring of mechanochemical milling reactions. *Nat Chem* 5, 66-73.
- García Ruano, J.L., Alemán, J., Alonso, I., Parra, A., Marcos, V., Aguirre, J., 2007. π - π stacking versus steric effects in stereoselectivity control: highly diastereoselective synthesis of syn-1,2-diarylpropylamines. *Chemistry – A European Journal* 13, 6179-6195.
- Gérard, E.M.C., Sahin, H., Encinas, A., Bräse, S., 2008. Systematic study of a solvent-free mechanochemically induced domino oxa-Michael-aldol reaction in a ball mill. *Synlett* 2008, 2702-2704.
- Germain, M.E., Vargo, T.R., Khalifah, P.G., Knapp, M.J., 2007. Fluorescent detection of nitroaromatics and 2,3-dimethyl- 2,3-dinitrobutane (DMNB) by a zinc complex: (salophen)Zn. *Inorganic Chemistry* 46, 4422-4429.
- Germain, M.E., Vargo, T.R., McClure, B.A., Rack, J.J., Van Patten, P.G., Odoi, M., Knapp, M.J., 2008. Quenching Mechanism of Zn(Salicylaldimine) by Nitroaromatics. *Inorganic Chemistry* 47, 6203-6211.
- Gillet, N., Vandermeers, F., de Brogniez, A., Florins, A., Nigro, A., François, C., Bouzar, A.-B., Verlaeten, O., Stern, E., Lambert, D.M., Wouters, J., Willems, L., 2012. Chemoresistance to valproate treatment of bovine leukemia virus-infected sheep; identification of improved HDAC inhibitors. *Pathogens* 1, 65-82.
- Gour, K., 2008. O-vanillin p-anisidine complexes with lanthanides metals. *Journal of Ultra Chemistry* 4, 81-84.

- Gracin, D., Štrukil, V., Friščić, T., Halasz, I., Užarević, K., 2014. Laboratory Real-Time and In Situ Monitoring of Mechanochemical Milling Reactions by Raman Spectroscopy. *Angewandte Chemie International Edition* 53, 6193-6197.
- Grammaticakis, P., 1960. *C. R. Acad. Sci.* 251, 1790-1792.
- Haak, R.M., Wezenberg, S.J., Kleij, A.W., 2010. Cooperative multimetallic catalysis using metallocalens. *Chemical Communications* 46, 2713-2723.
- Hadjoudis, E., Mavridis, I.M., 2004. Photochromism and thermochromism of Schiff bases in the solid state: structural aspects. *Chemical Society Reviews* 33, 579-588.
- Halasz, I., Kimber, S.A.J., Beldon, P.J., Belenguer, A.M., Adams, F., Honkimäki, V., Nightingale, R.C., Dinnebier, R.E., Friščić, T., 2013. In situ and real-time monitoring of mechanochemical milling reactions using synchrotron X-ray diffraction. *Nat. Protocols* 8, 1718-1729.
- Hamlyn, R.J., Rigoreau, L.J.M., Raynham, T.M., Priestley, R.E., Soudy, C.N.M., Lyko, F., Bruckner, B., Kern, O.T. 2006. Preparation of amino acids phthalamide and succinimide derivatives as inhibitors of DNA methyl transferases PCT Int. Appl., Vol. WO 2007007054. Cancer Research Technology Limited, UK UK.
- Indorkar, D., Parteti, A., Chourasia, O.P., Limaye, S.N., 2014. Preparation of 2H-3(o,p-dinitrophenyl)-3, 4-dihydro-methoxy-1,3-benzoxazine PC-model studies and biological activity. *International Journal of Pharmacy Research and Science* 2, 89-97.
- Irie, R., Noda, K., Ito, Y., Matsumoto, N., Katsuki, T., 1990. Catalytic asymmetric epoxidation of unfunctionalized olefins. *Tetrahedron Letters* 31, 7345-7348.
- Jacobsen, E.N., Zhang, W., Muci, A.R., Ecker, J.R., Deng, L., 1991. Highly enantioselective epoxidation catalysts derived from 1,2-diaminocyclohexane. *Journal of the American Chemical Society* 113, 7063-7064.
- James, S.L., Friscic, T., 2013. Mechanochemistry. *Chemical Society Reviews* 42, 7487-7740.
- James, S.L., Adams, C.J., Bolm, C., Braga, D., Collier, P., Friscic, T., Grepioni, F., Harris, K.D.M., Hyett, G., Jones, W., Krebs, A., Mack, J., Maini, L., Orpen, A.G., Parkin, I.P., Shearouse, W.C., Steed, J.W., Waddell, D.C., 2012. Mechanochemistry: opportunities for new and cleaner synthesis. *Chemical Society Reviews* 41, 413-447.
- Jayasankar, A., Somwangthanaroj, A., Shao, Z.J., Rodríguez-Hornedo, N., 2006. Cocrystal Formation during Cogrounding and Storage is Mediated by Amorphous Phase. *Pharmaceutical Research* 23, 2381-2392.
- Kaupp, G., 2003. Solid-state molecular syntheses: complete reactions without auxiliaries based on the new solid-state mechanism. *CrystEngComm* 5, 117-133.
- Kaupp, G., Schmeyer, J., Boy, J., 2000. Quantitative solid-state reactions of amines with carbonyl compounds and isothiocyanates. *Tetrahedron* 56, 6899-6911.
- Kaupp, G., Reza Naimi-Jamal, M., Schmeyer, J., 2003. Solvent-free Knoevenagel condensations and Michael additions in the solid state and in the melt with quantitative yield. *Tetrahedron* 59, 3753-3760.
- Kennard, C., Smith, G., Katekar, G., 1982. Crystal structure of 2-(2,6-dichlorophenylcarbonyl)benzoic acid. *Australian Journal of Chemistry* 35, 1933-1937.
- Kim, S.S., Rajagopal, G., 2003. Efficient and mild oxidation of sulfides to sulfoxides by iodosobenzene catalyzed by Cr(salen) complex. *Synthesis* 2003, 2461-2463.
- Krishna, G.R., Devarapalli, R., Lal, G., Reddy, C.M., 2016. Mechanically flexible organic crystals achieved by introducing weak interactions in structure: supramolecular shape synthons. *Journal of the American Chemical Society* 138, 13561-13567.
- Kulla, H., Wilke, M., Fischer, F., Rollig, M., Maierhofer, C., Emmerling, F., 2017. Warming up for mechanosynthesis - temperature development in ball mills during synthesis. *Chemical Communications* 53, 1664-1667.
- Kuroda, R., Higashiguchi, K., Hasebe, S., Imai, Y., 2004. Crystal to crystal transformation in the solid state. *CrystEngComm* 6, 464-468.
- Kwiatkowski, M., Kwiatkowski, E., Olechnowicz, A., Kosciuszko-Panek, B., Ho, D.M., 1994. *Polish Journal of Chemistry* 68, 85.

- Lange, T.S., Kim, K.K., Singh, R.K., Strongin, R.M., McCourt, C.K., Brard, L., 2008. Iron(III)-salophene: an organometallic compound with selective cytotoxic and anti-proliferative properties in platinum-resistant ovarian cancer cells. *PLOS ONE* 3, e2303 (2301-2310).
- Leoni, L., Puttreddy, R., Jurček, O., Mele, A., Giannicchi, I., Mihan, F.Y., Rissanen, K., Dalla Cort, A., 2016. Solution and solid-state studies on the halide binding affinity of perfluorophenyl-armed uranyl–salophen receptors enhanced by anion– π interactions. *Chemistry – A European Journal* 22, 18714-18717.
- Li, S., Wang, Y., Wang, S., Zhang, A. 2011. Alkoxy group-containing Schiff base transition metal complex, its preparation method and application, *In* S. U. o. Technology, (ed.) Faming Zhuanli Shenqing, Vol. CN 102516291. Shenyang University of Technology, China.
- Li, T.-T., Chen, Y., Li, F.-M., Zhao, W.-L., Wang, C.-J., Lv, X.-J., Xu, Q.-Q., Fu, W.-F., 2014. Efficient water oxidation catalyzed by mononuclear ruthenium(II) complexes incorporating Schiff base ligands. *Chemistry – A European Journal* 20, 8054-8061.
- Ling, A.R., Baker, J.L., 1893. XCVI.-Halogen derivatives of quinone. Part III. Derivatives of quinhydrone. *Journal of the Chemical Society, Transactions* 63, 1314-1327.
- Liu, G.-N., Luo, R.-H., Zhang, X.-J., Zhou, Y., Li, J., Zheng, Y.-T., Liu, H., 2014. Synthesis and evaluation of anti-HIV-1 activities of novel 7-hydroxy-1,3- dioxo-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-c]pyridine-4-carboxylate derivatives. *Medicinal Chemistry* 4, 573-580.
- Liu, Y.-F., Xia, H.-T., Yang, S.-P., Wang, D.-Q., 2006. (E,E)-6,6'-Dimethoxy-2,2'-[o-phenylenebis(nitrilomethylidyne)]diphenol. *Acta Crystallographica Section E* 62, o5908-o5909.
- Liu, Y.-F., Xia, H.-T., Yang, S.-P., Wang, D.-Q., 2007. 6,6'-Dimethoxy-2,2'-(o-phenylenediimino)diphenol. *Acta Crystallographica Section E* 63, o3562.
- Lo, W.-K., Wong, W.-K., Wong, W.-Y., Guo, J., Yeung, K.-T., Cheng, Y.-K., Yang, X., Jones, R.A., 2006. Heterobimetallic Zn(II)–Ln(III) phenylene-bridged Schiff base complexes, computational studies, and evidence for singlet energy transfer as the main pathway in the sensitization of near-infrared Nd³⁺ luminescence. *Inorganic Chemistry* 45, 9315-9325.
- Lundberg, H., Tinnis, F., Selander, N., Adolfsson, H., 2014. Catalytic amide formation from non-activated carboxylic acids and amines. *Chemical Society Reviews* 43, 2714-2742.
- Lynch, A.J., A., R.C., 2005. The history of grinding, society of mining. Metallurgy and Exploration, Inc ed. Metallurgy and Exploration, Inc, Littleton (CO).
- Maeda, T., Takeuchi, T., Furusho, Y., Takata, T., 2004. Design and synthesis of chiral poly(binaphthyl salen zinc complex) and application of the asymmetric field based on its helical conformation to a catalytic asymmetric reaction. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* 42, 4693-4703.
- Maity, A.K., Roy, S., 2014. Multimetallic Iridium-Tin (Ir-Sn₃) Catalyst in N-Acyliminium Ion Chemistry: Synthesis of 3-Substituted Isoindolinones via Intra- and Intermolecular Amidoalkylation Reaction. *Advanced Synthesis & Catalysis* 356, 2627-2642.
- Margetic, D., Vjekoslav, S., 2016. Mechanochemical organic synthesis Elsevier Science, Netherlands.
- McGilvra, J.D., Rawal, V.H., 2004. Carbon-substituted Co(III) salens as effective catalysts for enantioselective Diels-Alder reactions. *Synlett* 2004, 2440-2442.
- McNaught, A.D., Wilkinson, A., 1997. IUPAC. Compendium of chemical terminology, 2nd ed. (the "Gold Book") Blackwell Scientific Publications, Oxford.
- Mehta, B.H., Disale, S.D., 2012. Synthesis, physicochemical characteristics and biological activity of ruthenium(III) complexes with bidentate (N, O) Schiff bases. *Journal of the Indian Chemical Society* 89, 315-322.
- Mota, V.Z., de Carvalho, G.S.G., Corbi, P.P., Bergamini, F.R.G., Formiga, A.L.B., Diniz, R., Freitas, M.C.R., da Silva, A.D., Cuin, A., 2012. Crystal structure and theoretical studies of the keto-enol isomerism of N,N'-bis(salicylidene)-o-phenylenediamine (salophen). *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 99, 110-115.
- Muzammil, K., Trivedi, P., Khetani, D.B., 2015. Synthesis and characterization of Schiff base m-nitro aniline and their complexes. *Research Journal of Chemical Sciences* 5, 52-55.

- Naeimi, H., Moradian, M., 2013. Efficient synthesis and characterization of some novel nitro-Schiff bases and their complexes of nickel(II) and copper(II). *Journal of Chemistry* 2013, 1-8.
- Naeimi, H., Sharghi, H., Salimi, F., Rabiei, K., 2008. Facile and efficient method for preparation of schiff bases catalyzed by P2O5/SiO2 under free solvent conditions. *Heteroatom Chemistry* 19, 43-47.
- Nejo, A.A., Kolawole, G.A., Opoku, A.R., Muller, C., Wolowska, J., 2009. Synthesis, characterization, and insulin-enhancing studies of unsymmetrical tetradentate Schiff-base complexes of oxovanadium(IV). *Journal of Coordination Chemistry* 62, 3411-3424.
- Nicolaou, K.C., Mathison, C.J.N., Montagnon, T., 2003. New reactions of IBX: oxidation of nitrogen- and sulfur-containing substrates to afford useful synthetic intermediates. *Angewandte Chemie* 115, 4211-4216.
- Nielsen, S.F., Peters, D., Axelsson, O., 2000. The Suzuki reaction under solvent-free conditions. *Synthetic Communications* 30, 3501-3509.
- Ogawa, K., Kasahara, Y., Ohtani, Y., Harada, J., 1998. Crystal structure change for the thermochromy of N-salicylideneanilines. The first observation by X-ray diffraction. *Journal of the American Chemical Society* 120, 7107-7108.
- Ondruš, V., Fišera, L., Bradac, V., 2001. On the use of water as a solvent - simple and short one- step synthesis of maleimides. *ARKIVOC* 2, 60-67.
- Orchin, M., Macomber, R.S., Pinhas, A.R., Wilson, R.M., 2005. The vocabulary and concepts of organic chemistry.
- Pahor, N.B., Calligaris, M., Delise, P., Dodic, G., Nardin, G., Randaccio, L., 1976. Structural effects of the co-ordination of quadridentate Schiff bases to transition-metal atoms. Structure of NN[prime or minute]-(o-phenylene)bis(salicylideneamine) and of its cobalt(II) complex. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, 2478-2483.
- Pal, B., Pradhan, P.K., Jaisankar, P., Giri, V.S., 2003. First Triphenylphosphine Promoted Reduction of Maleimides to Succinimides. *Synthesis* 2003, 1549-1552.
- Panunto, T.W., Urbanczyk-Lipkowska, Z., Johnson, R., Etter, M.C., 1987. Hydrogen-bond formation in nitroanilines: the first step in designing acentric materials. *Journal of the American Chemical Society* 109, 7786-7797.
- Patil, A.O., Curtin, D.Y., Paul, I.C., 1984. Solid-state formation of quinhydrone from their components. Use of solid-solid reactions to prepare compounds not accessible from solution. *Journal of the American Chemical Society* 106, 348-353.
- Patil, S., Jadhav, S.D., Shinde, S.K., 2012. CES as an efficient natural catalyst for synthesis of Schiff bases under solvent-free conditions: an innovative green approach. *Organic Chemistry International* 2012, 1-5.
- Pedireddi, V.R., Jones, W., Chorlton, A.P., Docherty, R., 1996. Creation of crystalline supramolecular arrays: a comparison of co-crystal formation from solution and by solid-state grinding. *Chemical Communications*, 987-988.
- Pfeiffer, P., Breith, E., Lübke, E., Tsumaki, T., 1933. *Justus Liebigs Ann. Chem.* 503, 80-130.
- Pradhan, K., Selvaraj, K., Nanda, A.K., 2010. A Convenient Approach to the Synthesis of Different Types of Schiff's Bases and Their Metal Complexes. *Chemistry Letters* 39, 1078-1079.
- Raheem, I.T., Thiara, P.S., Peterson, E.A., Jacobsen, E.N., 2007. Enantioselective Pictet-Spengler-Type Cyclizations of Hydroxylactams: H-Bond Donor Catalysis by Anion Binding. *Journal of the American Chemical Society* 129, 13404-13405.
- Rastogi, R.P., Singh, N.B., 1966. Solid-state reactions between picric acid and naphthols. *The Journal of Physical Chemistry* 70, 3315-3324.
- Rauf, M.K., Mushtaq, R., Badshah, A., Kingsford-Adaboh, R., Harrison, J.J.E.K., Ishida, H., 2013. Synthesis and crystal structure studies of three N-phenylphthalimide derivatives. *Journal of Chemical Crystallography* 43, 144-150.
- Reich, B.J.E., Justice, A.K., Beckstead, B.T., Reibenspies, J.H., Miller, S.A., 2004. Cyanide-Catalyzed Cyclizations via Aldimine Coupling. *The Journal of Organic Chemistry* 69, 1357-1359.

- Reyes-Gutiérrez, P.E., Kapal, T., Klepetářová, B., Šaman, D., Pohl, R., Zawada, Z., Kužmová, E., Hájek, M., Teplý, F., 2016. Structural revisions of small molecules reported to cross-link G-quadruplex DNA in vivo reveal a repetitive assignment error in the literature. *Scientific Reports* 6, 23499.
- Rodríguez, B., Rantanen, T., Bolm, C., 2006. Solvent-free asymmetric organocatalysis in a ball mill. *Angewandte Chemie International Edition* 45, 6924-6926.
- Rondelet, G., 2016. Structural study of non-nucleoside inhibitors of DNA (cytosine-5) methyltransferases, UNamur.
- Rondelet, G., Dal Maso, T., Willems, L., Wouters, J., 2016. Structural basis for recognition of histone H3K36me3 nucleosome by human de novo DNA methyltransferases 3A and 3B. *Journal of Structural Biology* 194, 357-367.
- Rondelet, G., Fleury, L., Faux, C., Masson, V., Dubois, J., Arimondo, P.B., Willems, L., Wouters, J., 2017. Inhibition studies of DNA methyltransferases by maleimide derivatives of RG108 as non-nucleoside inhibitors. *Future Medicinal Chemistry* 9, 1465-1481.
- Rothenberg, G., Downie, A.P., Raston, C.L., Scott, J.L., 2001. Understanding solid/solid organic reactions. *Journal of the American Chemical Society* 123, 8701-8708.
- Rudkevich, D.M., Stauthamer, W.P.R.V., Verboom, W., Engbersen, J.F.J., Harkema, S., Reinhoudt, D.N., 1992. Uranyl UO₂-salenes: neutral receptors for anions with a high selectivity for dihydrogen phosphate. *Journal of the American Chemical Society* 114, 9671-9673.
- Ryabukhin, S.V., Plaskon, A.S., Volochnyuk, D.M., Tolmachev, A.A., 2006. Synthesis of fused imidazoles and benzothiazoles from (hetero)aromatic ortho-diamines or ortho-aminothiophenol and aldehydes promoted by chlorotrimethylsilane. *Synthesis* 2006, 3715-3726.
- Schmeyers, J., Toda, F., Boy, J., Kaupp, G., 1998. Quantitative solid-solid synthesis of azomethines. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*, 989-994.
- Schneider, F., Szuppa, T., Stolle, A., Ondruschka, B., Hopf, H., 2009. Energetic assessment of the Suzuki-Miyaura reaction: a curtate life cycle assessment as an easily understandable and applicable tool for reaction optimization. *Green Chemistry* 11, 1894-1899.
- Shan, N., Toda, F., Jones, W., 2002. Mechanochemistry and co-crystal formation: effect of solvent on reaction kinetics. *Chemical Communications*, 2372-2373.
- Sharma, U., Kumar, P., Kumar, N., Singh, B., 2010. Recent advances in the chemistry of phthalimide analogues and their therapeutic potential. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* 10, 678-704.
- Sim, Y.L., Ariffin, A., Khan, M.N., Ng, S.W., 2009. N-(4-Methoxyphenyl)phthalimide. *Acta Crystallographica Section E* 65, o2219.
- Sollenberger, P.Y., Martin, R.B., 2010. Carbon—nitrogen and nitrogen—nitrogen double bond condensation reactions, p. 349-406, *The Amino Group* (1968), John Wiley & Sons, Ltd.
- Stahly, G.P., 2009. A Survey of Cocrystals Reported Prior to 2000. *Crystal Growth & Design* 9, 4212-4229.
- Subrahmanyam, C., Seshasayee, M., Aravamudan, G., 1982. *Crystal Structure Communications* 11.
- Suzuki, T., Tanaka, R., Hamada, S., Nakagawa, H., Miyata, N., 2010. Design, synthesis, inhibitory activity, and binding mode study of novel DNA methyltransferase 1 inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 20, 1124-1127.
- Takacs, L., 2000. Quicksilver from cinnabar: the first documented mechanochemical reaction? *JOM* 52, 12-13.
- Takacs, L., 2004. M. Carey Lea, the first mechanochemist. *Journal of Materials Science* 39, 4987-4993.
- Takao, K., Ikeda, Y., 2007. Structural characterization and reactivity of UO₂(salophen)L and [UO₂(salophen)]₂: dimerization of UO₂(salophen) fragments in noncoordinating solvents (salophen = N,N'-disalicylidene-o-phenylenediamine, L = N,N-dimethylformamide, dimethyl sulfoxide). *Inorganic Chemistry* 46, 1550-1562.
- Thorwirth, R., Bernhardt, F., Stolle, A., Ondruschka, B., Asghari, J., 2010. Switchable selectivity during oxidation of anilines in a ball mill. *Chemistry – A European Journal* 16, 13236-13242.
- Tidwell, T.T., 2008. Hugo (Ugo) Schiff, Schiff bases, and a century of β-lactam synthesis. *Angewandte Chemie International Edition* 47, 1016-1020.

- Tilborg, A., Norberg, B., Wouters, J., 2014. Pharmaceutical salts and cocrystals involving amino acids: A brief structural overview of the state-of-art. *European Journal of Medicinal Chemistry* 74, 411-426.
- Tiwari, V., Singhai, R., 2003. Ligational behaviour of vanillin derived Schiff bases towards nickel(II) and copper(II). *Asian Journal of Chemistry* 15, 435-438.
- Toda, F., Tanaka, K., Sekikawa, A., 1987. Host-guest complex formation by a solid-solid reaction. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, 279-280.
- Tokuno, K., Ohashi, T., 1991. Organic solid-state reactions : solid-state Gabriel reactions. *YAKUGAKU ZASSHI* 111, 359-364.
- Trask, A.V., Motherwell, W.D.S., Jones, W., 2004. Solvent-drop grinding: green polymorph control of cocrystallisation. *Chemical Communications*, 890-891.
- Tripathi, N., Shalini, Sharma, V.K., 2008. Synthesis, spectroscopic and structural characterization of trivalent chromium, manganese, iron and cobalt complexes with Schiff bases derived from o-vanillin. *Polish Journal of Chemistry* 82, 523-535.
- Trotzki, R., Hoffmann, M.M., Ondruschka, B., 2008. Studies on the solvent-free and waste-free Knoevenagel condensation. *Green Chemistry* 10, 767-772.
- Tumanova, N., Tumanov, N., Robeyns, K., Filinchuk, Y., Wouters, J., Leyssens, T., 2014. Structural insight into cocrystallization with zwitterionic co-formers: cocrystals of S-naproxen. *CrystEngComm* 16, 8185-8196.
- Türkmen, H., Kani, İ., 2013. Synthesis, characterization, and reactivity of palladium(II) complexes containing piperidoimidazolin-2-ylidene. *Applied Organometallic Chemistry* 27, 489-493.
- Vallee, B.L., Auld, D.S., 1990. Zinc coordination, function, and structure of zinc enzymes and other proteins. *Biochemistry* 29, 5647-5659.
- Vázquez-Fernández, M.Á., Bermejo, M.R., Fernández-García, M.I., González-Riopedre, G., Rodríguez-Doutón, M.J., Maneiro, M., 2011. Influence of the geometry around the manganese ion on the peroxidase and catalase activities of Mn(III)-Schiff base complexes. *Journal of Inorganic Biochemistry* 105, 1538-1547.
- Vidal, T., Petit, A., Loupy, A., Gedyeb, R.N., 2000. Re-examination of microwave-induced synthesis of phthalimides. *Tetrahedron* 56, 5473-5478.
- Vigato, P.A., Tamburini, S., 2004. The challenge of cyclic and acyclic schiff bases and related derivatives. *Coordination Chemistry Reviews* 248, 1717-2128.
- Voliotis, S., Arrieta, J.M., Germain, G., 1984. Structures de deux N-aryl-phtalimides. N-(Trimethyl-2,4,6 phenyl)-phtalimide, C₁₇H₁₅NO₂, et N-(o-nitrophenyl)-phtalimide, C₁₄H₈N₂O₄. *Acta Crystallographica Section C* 40, 1946-1948.
- Wang, G.-W., Komatsu, K., Murata, Y., Shiro, M., 1997. Synthesis and X-ray structure of dumb-bell-shaped C₁₂₀. *Nature* 387, 583-586.
- Wang, H., Wang, C., Huang, K., Liu, L., Chang, W., Li, J., 2016. Copper-catalyzed cascade reaction via intramolecular hydroamination cyclization of homopropargylic amines and intermolecular povarov reaction with imines. *Organic Letters* 18, 2367-2370.
- Wang, Y., Li, H.-G., Yin, H., Wei, G.-D., Wang, X., 2009. (E,E)-6,6'-Dimethoxy-2,2'-[o-phenylenebis(nitrilomethylidyne)]diphenol. *Acta Crystallographica Section E* 65, o754.
- Weyna, D.R., Shattock, T., Vishweshwar, P., Zaworotko, M.J., 2009. Synthesis and structural characterization of cocrystals and pharmaceutical cocrystals: mechanochemistry vs slow evaporation from solution. *Crystal Growth & Design* 9, 1106-1123.
- Wouters, J., Quéré, L., 2012. Pharmaceutical salts and co-crystals The Royal Society of Chemistry.
- Wouters, J., Grepioni, F., Braga, D., Kaminski, R.M., Rome, S., Aerts, L., Quéré, L., 2013. Novel pharmaceutical compositions through co-crystallization of racetams and Li⁺ salts. *CrystEngComm* 15, 8898-8902.
- Yeap, G.-Y., Ha, S.-T., Ishizawa, N., Suda, K., Boey, P.-L., Kamil Mahmood, W.A., 2003. Synthesis, crystal structure and spectroscopic study of para substituted 2-hydroxy-3-methoxybenzalideneanilines. *Journal of Molecular Structure* 658, 87-99.

- Yuan, W., Garay, A.L., Pichon, A., Clowes, R., Wood, C.D., Cooper, A.I., James, S.L., 2010. Study of the mechanochemical formation and resulting properties of an archetypal MOF: Cu₃(BTC)₂ (BTC = 1,3,5-benzenetricarboxylate). *CrystEngComm* 12, 4063-4065.
- Zbacnik, M., Kaitner, B., 2014. Ex situ and in situ monitoring of the syntheses of thermochromic Schiff bases. *CrystEngComm* 16, 4162-4168.
- Zhu, S.-E., Li, F., Wang, G.-W., 2013. Mechanochemistry of fullerenes and related materials. *Chemical Society Reviews* 42, 7535-7570.

7 Matériels et méthodes

Réactifs

Les réactifs et les solvants manipulés dans ce travail proviennent de Sigma Aldrich et sont utilisés sans purifications supplémentaires.

Broyeur

Le broyeur utilisé est le modèle Retsch MM400, du type vibrobroyeur, dont la fréquence peut varier de 3 à 30 Hz.



Figure 7.1 : Vibrobroyeur Retsch MM400.

Bloc chauffant

Le bloc chauffant est un modèle MBT 250. Il permet de chauffer de petites quantités d'échantillons solides jusqu'à une température de 250°C.



Figure 7.2 : Bloc chauffant MBT 250.

La diffraction de rayons X de monocristal

Les expériences de SCXRD sont réalisées sur un système Gemini Ultra R (plateforme 4-circle kappa, détecteur Ruby CCD) utilisant les radiations des raies $K\alpha$ du molybdène ($MoK\alpha = 0.71073 \text{ \AA}$) ou du cuivre ($CuK\alpha = 1.54184 \text{ \AA}$). Les structures sont résolues par des méthodes directes utilisant Sir-2014³⁷ et ensuite affinées en utilisant SHELXL-2014³⁸. Les atomes, autres que les hydrogènes, sont affinés de façon anisotrope et les atomes d'hydrogène (non impliqués dans des ponts H) dans le mode de conduite avec un facteur de température isotrope fixé à 1.2 fois $U(eq)$ des atomes parents. Les atomes d'hydrogène étant impliqués dans des ponts hydrogène sont localisés grâce à des cartes de Fourier différentielle.

La diffraction de rayons X de poudre (DRXp)

Les données de diffraction sur poudre sont collectées sur un diffractomètre PANalytical dans la géométrie Bragg-Brentano, utilisant la radiation $K\alpha$ du cuivre ($\lambda = 1.54184 \text{ \AA}$) à 45 kV et 30 mA avec un détecteur X'Celerator. Chaque échantillon est analysé entre 4 et 40 ° en 2θ avec une taille de pas de 0.0167 ° et un temps total de 6 minutes. Le programme Mercury a été utilisé pour la simulation des diffractogrammes de poudre à partir de la structure obtenue des monocristaux.

Synchrotron radiation

Les analyses ont été effectuées sur la ligne μ Spot (Bessy-II, Helmholtz-Zentrum Berlin, Allemagne). Une version modifiée du broyeur à billes Pulverisette 23 (Fritsch GmbH, Idar-Oberstein Allemagne) a été utilisée. Les synthèses ont été effectuées dans des réacteurs de Perspex à 10 ml auto-construits en utilisant des billes de broyage en acier inoxydable (4 g, diamètre 10 mm). Les expériences ont été effectuées en utilisant un diamètre de faisceau de 100 μm à un flux de photons de $1 \times 10^9 \text{ s}^{-1}$ à un courant de 100 mA. Les expériences ont été effectuées avec une longueur d'onde de 1,0 Å en utilisant un monochromateur à double cristal (Si 111). La taille du faisceau sur l'échantillon était de 200 μm . Le faisceau a été positionné équatorialement à une surface d'env. 1 cm du centre du pot de broyage. Un détecteur MarMosaic CCD avec une taille de pixel de 3072 x 3072 pixels et une largeur de répartition de 73 μm a été utilisé pour collecter les données DRXp. Le temps d'exposition typique était de 30 s. Entre deux mesures, il y a un délai de 3-4 s. Le vecteur de diffusion q a été transformé en l'angle de diffraction 2θ pour le rayonnement de Cu $K\alpha$ en utilisant le programme FIT2D. Ceci permet une comparaison directe des données *in situ* avec les mesures DRXp du laboratoire.

Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

Les analyses RMN-liquide sont enregistrées sur un spectromètre Jeol (JNM EX-400) à 25 °C. Les déplacements chimiques sont reportés en part par million (ppm) en utilisant le pic résiduel du solvant comme référence (CDCl_3 : 7,26 ppm, DMSO : 2,50 ppm, CD_3OD , 3,31 ppm). Les constantes de couplage (J) sont reportées en Hert (Hz). La multiplicité de résonance est décrite comme suit : *s* pour un singulet, *bs* pour un singulet évasé, *d* pour un doublet, *t* pour un triplet, *q* pour un quadruplet et *m* pour un multiplet.

8 Annexes

8.1 Modes opératoires

Synthèse des imines II.1-2.3-5

Broyage manuel : 1 mmol d'aniline (1 eq.) et 1 mmol d'aldéhyde (1 eq.) sont broyés avec un mortier et un pilon pendant 5 à 10 minutes jusqu'à obtenir un aspect solide.

Broyage avec le vibrobroyeur : 1 mmol d'aniline (1 eq.) et 1 mmol d'aldéhyde (1 eq.) et 10 billes de 2 mm Ø sont mis dans un flacon de 3mL et mis en réaction pendant 5-10 minutes à 30Hz.

Synthèse des salophènes symétriques II.5.5 et II.6.6

108 mg d'*o*-phénylènediamine **II.8** (1 mmol, 1eq.), 2 mmol (2eq.) d'aldéhyde **II.5** ou **II.6**, (3 gouttes de méthanol si LAG) et 10 billes de 2 mm Ø sont mis dans un flacon de 3mL et mis en réaction pendant 60 minutes à 30Hz. Le solide obtenu est lavé à l'éthanol dans un papier filtre.

Synthèse « one pot » du salophène asymétrique II.6.5

108 mg d'*o*-phénylènediamine **II.8** (1 mmol, 1eq.), 107mg de benzaldéhyde **II.6** (1 mmol, 1eq.), 153 mg d'*o*-vanilline **II.5** (1 mmol, 1eq.), 3 gouttes de méthanol et 10 billes de 2 mm Ø sont mis dans un flacon de 3mL et mis en réaction pendant 60 minutes à 30Hz. Le solide obtenu est lavé à l'éthanol dans un papier filtre.

Synthèse du salophène asymétriques II.6.5 à partir de l'imine II.9

212 mg de la monoimine **II.9** (1 mmol, 1eq), 153 mg d'*o*-vanilline **II.5** (1eq.), 3 gouttes de méthanol et 10 billes de 2 mm Ø sont mis dans un flacon de 3mL et mis en réaction pendant 60 minutes à 30Hz. Le solide obtenu est lavé à l'éthanol dans un papier filtre.

Synthèse des complexes métalliques symétriques II.5.5Zn, II.6.6Zn et II.7.7Zn

108 mg d'*o*-phénylènediamine **II.8** (1 mmol, 1eq.), 2 mmol d'aldéhyde **II.5**, **II.6** ou **II.7** (2eq.), 220 mg d'acétate de zinc (Zn(OAc)₂) (1,2mmol, 1,2eq.), (3 gouttes de méthanol si LAG) et 10 billes de 2 mm Ø sont mis dans un flacon de 3mL et mis en réaction pendant 60 minutes à 30Hz. Le solide obtenu est lavé à l'éthanol dans un papier filtre.

Synthèse des complexes métalliques symétriques II.5.5Zn et II.6.6Zn à partir des salophènes

0,17 mmol de salophène **II.5.5** ou **II.6.6** (1eq), 38 mg de Zn(OAc)₂ (0,2mmol, 1,2eq), (3 gouttes de méthanol si LAG) et 10 billes de 2 mm Ø sont mis dans un flacon de 3mL et mis en réaction pendant 60 minutes à 30Hz. Le solide obtenu est lavé à l'éthanol dans un papier filtre.

Synthèse « one pot » des complexes métalliques asymétriques II.6.5Zn et II.6.7Zn

108 mg d'*o*-phénylènediamine **II.8** (1 mmol, 1eq.), 107mg de N-salicylaldéhyde **II.6** (1 mmol, 1eq.), 1 mmol d'aldéhyde **II.5** ou **II.7** (1 mmol, 1eq.), 220 mg d'acétate de zinc (Zn(OAc)₂) (1,2mmol, 1,2eq.), (3 gouttes de méthanol si LAG) et 10 billes de 2 mm Ø sont mis dans un flacon de 3mL et mis en réaction pendant 60 minutes à 30Hz. Le solide obtenu est lavé à l'éthanol dans un papier filtre.

Synthèse des complexes métalliques asymétriques II.6.5Zn et II.6.7Zn à partir de l'imine II.9

212 mg de la monoimine **II.9** (1 mmol, 1eq.), 1 mmol d'aldéhyde **II.5** ou **II.7** (1eq.), 220 mg d'acétate de zinc (Zn(OAc)₂) (1,2 mmol, 1,2eq.), (3 gouttes de méthanol si LAG) et 10 billes de 2 mm Ø sont mis

dans un flacon de 3mL et mis en réaction pendant 60 minutes à 30Hz. Le solide obtenu est lavé à l'éthanol dans un papier filtre.

Synthèse du complexe métallique asymétriques **II.6.5Zn** à partir du salophène **II.6.5**

48 mg du salophène **II.6.5** (0,14 mmol, 1eq), 37 mg de $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ (0,2 mmol, 1,2eq) et 10 billes de 2 mm \varnothing sont mis dans un flacon de 3 mL et mis en réaction pendant 60 minutes à 30Hz. Le solide obtenu est lavé à l'éthanol dans un papier filtre.

Synthèse des maléimides

1 mmol d'amine (1 eq.) et 1 mmol d'anhydride maléique **II.1** (1 eq.) et 10 billes de 2 mm \varnothing sont mis dans un flacon de 3mL et mis en réaction pendant 60 minutes à 30Hz. Le broyat est ensuite chauffé à 10-20 °C en dessous du point de fusion pendant 60 à 90 minutes pour donner l'imide final.

Synthèse en phase liquide du maléimide **III.1.2**

Une solution de monométhylmaléate **III.4** (5,204 g, 40 mmol) et de N-hydroxysuccinimide **III.5** (4,61 g, 40 mmol) dans du DME (15 mL) est refroidie à 0 °C. Le dicyclohexylcarbodiimide (DCC, 8.25 g, 40 mmol) est ajouté et la solution est agitée pendant 4 h à 0 °C. Le ballon est ensuite placé au réfrigérateur pendant 2h et est ensuite filtré. La solution est concentrée sous pression réduite. Le résidu est trituré dans un mélange Et_2O /hexane, filtré séché sous vide pour donner le succinimidylmaléate de méthyl **III.6**. La tryptamine **III.2** (0,32 g, 2.0 mmol) le carbonate de sodium (1,06 g, 10 mmol) sont dissout dans 15 mL d'eau, et ensuite dans 25 mL d'acétonitrile. Le succinimidylmaléate de méthyl **III.6** (0,45 g, 2 mmol) est ajouté et la solution est agitée pendant 4 h. La solution est ensuite acidifiée jusqu'à un pH 1 avec de l'HCl 1 M et est ensuite diluée avec 100 mL d'EtOAc. On lave avec 2x100 mL d'une solution d'HCl 1M 2x100 mL d'eau. La phase organique est séchée avec du MgSO_4 , filtrée et concentrée pour donner l'amide final **III.1.2** (> 80 %).

Synthèse des phtalimides

250 mg d'aniline, 1 équivalent de l'anhydride correspondant et 10 billes de 2 mm \varnothing sont mis dans un flacon de 3 mL. La masse totale de doit pas excéder 1 g. Le mélange est broyé pendant 90 minutes à 30 Hz. Le broyat est ensuite chauffé à 10-20 °C en dessous du point de fusion pendant 60 à 90 minutes pour donner l'imide final.

8.2 Caractéristiques physiques, analyses ^1H -RMN, ^{13}C -RMN

II.1.4 : $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}$; MM = 211,26 g.mol⁻¹ ; T_{fus} = 72 °C ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) : 8,48 (s, 1H), 7,89 (m, 3H), 7,45 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 6,93 (m, 2H), 3,83 (s, 3H) ; ^{13}C RMN (100 MHz CDCl_3) : δ (ppm) : 158,57, 136,35, 134,54, 129,83, 129,09, 128,84, 128,79, 122,30, 114,49, 55,60.

II.1.5 : $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_3$; MM = 257,29 g.mol⁻¹ ; T_{fus} = 220-222 °C ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) : 8,61 (s, 1H), 7,27 (m, 2H), 6,98 (m, 2H), 6,94 (d, J = 8,93 Hz, 3H), 6,87 (t, J = 7,90 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.83 (s, 3H) ; ^{13}C RMN (100 MHz CDCl_3) : δ (ppm) : 160,42, 159,01, 151,73, 148,53, 141,09, 124,64, 123,62, 122,39, 119,66, 118,53, 114,72, 56,38, 55,64.

II.2.4 : $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}$; MM = 195,10 g.mol⁻¹ ; T_{fus} = 38-40 °C ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) : 8,47 (s, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,47 (m, 3H), 7,21 (d, 2H, J = 8,24), 7,16 (d, 2H, J = 8,24), 2,38 (s, 3H) ; ^{13}C RMN (100 MHz CDCl_3) : δ (ppm) : 159,71, 149,50, 136,43, 135,93, 131,33, 129,85, 129,11, 128,85, 120,94, 21,12.

II.2.5 : $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2$; MM = 241,29 g.mol⁻¹ ; T_{fus} = 98-100 °C ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) : 8,69 (s, 1H), 7,25 (m, 4H), 7,18 (dd, 1H, J_1 = 7,79 Hz, J_2 = 1,37 Hz), 7,12 (d, 1H, J = 8,01 Hz), 7,01 (dd, 1H, J_1 = 8,01 Hz, J_2 = 1,37 Hz), 6,91 (t, 1H, J = 7,90 Hz), 3,94 (s, 3H), 2,38 (s, 3H) ; ^{13}C RMN (100 MHz CDCl_3) : δ

(ppm) : 161,67, 151,57, 148,58, 145,55, 137,15, 130,11, 123,11, 121,08, 118,55, 118,01, 114,72, 56,30, 21,15.

II.3.4 : $C_{13}H_{10}N_2O_2$; MM = 226,24 g.mol⁻¹ ; T_{fus} = 68-70 °C ; ¹H RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) : 8,49 (s, 1H), 8,1-7,5 (m, 9H) ; ¹³C RMN (400 MHz CDCl₃) : δ (ppm) : 162,72, 147,47, 134,56, 130,01, 129,84, 129,28, 129,09, 120,56, 113,29, 109,13.

II.3.5 : $C_{14}H_{12}N_2O_4$; MM = 272,26 g.mol⁻¹ ; T_{fus} = 120-122 °C ; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) : 8,71 (s, 1H), 7,31 (d, 3H, J = 8,24 Hz), 7,23 (d, 2H, J = 8,24 Hz), 7,01 (dd, 1H, J₁ = 8,01 Hz, J₂ = 1,37 Hz), 6,91 (t, 1H, J = 7,90 Hz), 3,94 (s, 3H) ; ¹³C RMN (100 MHz CDCl₃) : δ (ppm) : 165,21, 151,47, 149,77, 149,21, 148,63, 130,38, 128,31, 124,33, 121,49, 119,65, 119,17, 115,53, 113,29, 56,35.

II.5.5 : $C_{22}H_{20}N_2O_4$; MM = 376,41 g.mol⁻¹ ; Masse exact = 376,14 g.mol⁻¹ ; m/z = 377,1496 (M + H⁺), m/z = 399,1315 (M + Na⁺), m/z = 415,1055 (M + K⁺) ; ¹H RMN (400 MHz DMSO) : δ (ppm) : 12,99 (s, 2H), 8,90 (s, 2H), 7,40 (m, 4H), 7,22 (d, 2H, J = 7,79 Hz), 7,10 (d, 2H, J = 7,56 Hz), 6,88 (t, 2H, J = 7,90 Hz), 3,78 (s, 6H) ; ¹³C RMN (100 MHz DMSO) : δ (ppm) : 164,9, 151,1, 148,4, 142,6, 128,3, 124,3, 120,3, 119,9, 119,1, 116,0, 56,2 ;

II.6.6 : $C_{20}H_{16}N_2O_2$; MM = 316,36 g.mol⁻¹ ; Masse exact = 316,12 g.mol⁻¹ ; m/z = 317,1285 (M + H⁺), m/z = 339,1104 (M + Na⁺) ; ¹H RMN (400 MHz DMSO) : δ (ppm) : 12,90 (s, 2H), 8,91 (s, 2H), 7,64 (dd, 2H, J₁ = 7,90 Hz, J₂ = 1,48 Hz), 7,40 (m, 6H), 6,95 (t, 4H, J = 7,56 Hz) ; ¹³C RMN (100 MHz DMSO) : δ (ppm) : 164,1, 160,4, 142,3, 133,5, 132,5, 127,8, 119,8, 119,5, 119,1, 116,7.

II.6.5 : $C_{21}H_{18}N_2O_3$; MM = 346,39 g.mol⁻¹ ; Masse exact = 346,13 g.mol⁻¹ ; m/z = 347,1390 (M + H⁺) ; ¹H RMN (400 MHz DMSO) : 12,95 (dd, 2H, J₁ = 33,43 Hz, J₂ = 8,93 Hz), 8,90 (d, 2H, J = 6,64 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 7,56 Hz), 7,40 (m, 5H), 7,22 (d, 1H, J = 7,79 Hz), 7,11 (d, 1H, J = 7,79 Hz), 6,85 (m, 3H), 3,78 (s, 3H).

II.5.5Zn : $C_{22}H_{18}N_2O_4Zn$; MM = 439,78 g.mol⁻¹ ; Masse exact = 438,06 g.mol⁻¹ ; m/z = 439,0631 (M + H⁺), m/z = 461,0450 (M + Na⁺) ; T_{fus} = > 260 °C ; ¹H RMN (400 MHz DMSO) : δ (ppm) : 8,98 (s, 2H), 7,86 (dd, 2H, J₁ = 5,95 Hz, J₂ = 3,43 Hz), 7,34 (dd, 2H, J₁ = 6,07 Hz, J₂ = 3,43 Hz), 7,00 (d, 2H, J = 6,87 Hz), 6,83 (d, 2H, J = 6,41 Hz), 6,41 (t, 2H, J = 7,67 Hz), 3,73 (s, 6H) ; ¹³C RMN (100 MHz DMSO) : δ (ppm) : 164,2, 163,3, 153,0, 139,9, 127,9, 127,6, 119,2, 116,9, 114,3, 112,3, 55,7

II.6.6Zn : $C_{20}H_{14}N_2O_2Zn$; MM = 379,79 g.mol⁻¹ ; Masse exact = 378,03 g.mol⁻¹ ; m/z = 379,0419 (M + H⁺), m/z = 401,0239 (M + Na⁺) ; T_{fus} = > 260 °C ; ¹H RMN (400 MHz DMSO) : δ (ppm) : 8,99 (s, 2H), 7,88 (dd, 2H, J₁ = 5,95 Hz, J₂ = 3,43 Hz), 7,38 (m, 4H), 7,22 (t, 2H, J = 7,67 Hz), 6,68 (d, 2H, J = 8,47 Hz), 6,49 (t, 2H, J = 7,33 Hz) ; ¹³C RMN (100 MHz DMSO) : δ (ppm) : 172,3, 162,9, 139,4, 136,2, 134,3, 127,3, 123,1, 119,4, 116,5, 112,9

II.7.7Zn : $C_{20}H_{12}N_4O_6Zn$; MM = 469,72 g.mol⁻¹ ; Masse exact = 468,00 g.mol⁻¹ ; m/z = 466,99 (M - H⁻) ; T_{fus} = > 260 °C ; ¹H RMN (400 MHz DMSO) : δ (ppm) : 9,18 (s, 2H), 8,58 (d, 2H, J = 2,86 Hz), 8,05 (dd, 2H, J₁ = 9,45 Hz, J₂ = 3,15 Hz), 7,94 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 6,74 (d, 2H, J = 9,74 Hz) ; ¹³C RMN (100 MHz DMSO) : δ (ppm) : 177,2, 163,2, 139,5, 134,9, 134,6, 129,1, 129,0, 124,3, 119,1, 117,8.

II.6.5Zn : $C_{21}H_{16}N_2O_3Zn$; MM = 409,75 g.mol⁻¹ ; Masse exact = 408,05 g.mol⁻¹ ; m/z = 409,0525 (M + H⁺), m/z = 431,0345 (M + Na⁺) ; T_{fus} = > 260 °C ; ¹H RMN (400 MHz DMSO) : 8,99 (s, 2H), 7,87 (m, 2H), 7,30 (m, 4H), 6,83 (m, 3H), 6,43 (m, 2H), 3,78 (s, 3H) ; ¹³C RMN (100 MHz DMSO) : δ (ppm) : 161,3, 153,0, 139,9, 136,7, 134,9, 127,8, 123,6, 119,2, 117,0, 114,3, 113,5, 112,3, 55,7.

II.6.7Zn : $C_{20}H_{13}N_3O_4Zn$; MM = 424,72 g.mol⁻¹ ; Masse exact = 423,02 g.mol⁻¹ ; m/z = 423,9377 (M + H⁺) ; T_{fus} = > 260 °C ; ¹H RMN (400 MHz DMSO) : 9,18 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,57 (t, 1H, J = 3,72 Hz), 8,04

(dt, 1H, $J_1 = 9,16$ Hz, $J_2 = 2,86$ Hz), 7,90 (m, 2H), 7,38 (m, 3H), 7,21 (m, 1H), 6,73 (dd, 1H, $J_1 = 9,74$ Hz, $J_2 = 2,29$ Hz), 6,68 (t, 1H, $J = 8,02$ Hz), 6,48 (m, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz DMSO) : δ (ppm) : 177,3, 172,7, 163,4, 139,8, 136,8, 134,8, 128,9, 127,8, 124,3, 124,2, 123,6, 120,0, 117,0, 113,8, 55,6.

III.1.2 : $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$; MM = 240,26 g.mol $^{-1}$; ^1H RMN (400 MHz CDCl_3) : δ (ppm) : 8,03 (br s, 1H), 7,66 (d, 1H, $J = 7,79$ Hz), 7,34 (d, 1H, $J = 8,01$ Hz), 7,19 (t, 1H, $J = 6,98$ Hz), 7,13 (t, 1H, $J = 6,98$ Hz), 7,03 (s, 1H), 6,64 (s, 2H), 3,84 (t, 2H, $J = 7,67$ Hz), 3,06 (t, 2H, 7,67 Hz); ^{13}C RMN (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) : 170,94, 136,34, 134,13, 127,38, 122,28, 121,96, 119,36, 118,69, 111,91, 111,28, 38,55, 24,40.

III.1.2o : $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$; MM = 258,28 g.mol $^{-1}$; ^1H RMN (400 MHz DMSO) : δ (ppm) : 10,82 (br s, 1H), 9,20 (br s, 1H), 7,50 (d, 1H, $J = 7,79$ Hz), 7,31 (d, 1H, $J = 8,01$ Hz), 7,14 (s, 1H), 7,03 (t, 1H, $J = 7,44$ Hz), 6,95 (t, 1H, $J = 7,44$ Hz), 6,38 (dd, 1H, $J_1 = 12,59$ Hz, $J_2 = 1,14$ Hz), 6,22 (dd, 1H, $J_1 = 12,59$ Hz, $J_2 = 1,37$ Hz), 3,44 (dd, 2H, $J_1 = 6,64$ Hz, $J_2 = 6,64$ Hz), 2,87 (t, 2H, $J = 7,33$ Hz); ^{13}C RMN (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) : 167,89, 166,04, 136,78, 134,16, 132,13, 127,59, 123,34, 121,49, 118,84, 118,64, 111,95, 111,72, 40,06, 24,96;

III.1.3o : $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$; MM = 302,29 g.mol $^{-1}$; ^1H RMN (400 MHz D_3COD) : δ (ppm) : 3,05 (dd, 1H), 3,18 (dd, 1H), 4,50 (t, 1H), 6,22 (d, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,94 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 9,23 (d, 1H), 10,85 (s, 1H); ^{13}C RMN (400 MHz D_3COD) : δ (ppm) : 26,98, 53,99, 107,34, 109,23, 109,94, 117,82, 118,66, 121,10, 123,10, 127,47, 132,05, 132,79, 136,67

III.7.11 : $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_3$; MM = 253,26 g.mol $^{-1}$; ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm) : 3.78 (s, 3H), 7.03 (dt, 2H, $J_1=8.9$, $J_2=2.8$), 7.32 (dt, 2H, $J_1=8.9$, $J_2=2.8$), 7.86 (m, 2H), 7.91 (m, 2H)

III.7.12 : $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_2$; MM = 251,29 g.mol $^{-1}$; ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) : δ (ppm) : 2.16 (s, 6H), 7.19 (d, 2H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.27 (t, 1H, $J=7.5\text{Hz}$), 7.80 (m, 2H), 7.96 (m, 2H)

III.7.13 : $\text{C}_{14}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{NO}_2$; MM = 292,12 g.mol $^{-1}$; ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm) : 6.56 (t, 1H, $J=8.01$ Hz), 7,28 (d, 2H, $J=8.01\text{Hz}$), 7.97 (m, 2H), 8.05 (m, 2H)

III.7.14 : $\text{C}_{14}\text{H}_7\text{Br}_2\text{NO}_2$; MM = 381,02 g.mol $^{-1}$; ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm) : 6.43 (t, 1H, $J=8.0$ Hz), 7,38 (d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.97 (m, 2H), 8.06 (m, 2H)

III.7.17 : $\text{C}_{14}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{NO}_2$; MM = 292,12 g.mol $^{-1}$; ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm) : 7,98 (m, 2H), 7,88 (m, 2H), 7,64 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,45 (d, 1H, $J = 8,93$ Hz)

III.8.11 : $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NO}_5$; MM = 297,27 g.mol $^{-1}$; ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm) : 3.78 (s, 3H), 7.05 (d, 2H, $J=8.9\text{Hz}$), 7.33 (d, 2H, $J=8.9\text{Hz}$), 8.04 (d, 1H, $J=7.8\text{Hz}$), 8.26 (s, 1H), 8.38 (d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$)

III.8.12 : $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_4$; MM = 295,29 g.mol $^{-1}$; ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) : δ (ppm) : 2.16 (s, 6H), 7.20 (d, 2H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.29 (t, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 8.09 (d, 1H, $J=7.8$), 8.56 (dd, 1H, $J_1=7.8\text{Hz}$, $J_2=1,4$), 8.68 (s, 1H)

III.8.13 : $\text{C}_{15}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{NO}_4$; MM = 336,12 g.mol $^{-1}$; ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm) : 7.63 (t, 1H, $J=8.1\text{Hz}$), 7.75 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$), 8.09 (td, 1H, $J_1=8.0\text{Hz}$, $J_2=1,8\text{Hz}$), 8.19 (d, 1H, $J=7,8\text{Hz}$), 8.23 (d, 1H, $J=1,6\text{Hz}$)

III.8.14 : $\text{C}_{15}\text{H}_7\text{Br}_2\text{NO}_4$; MM = 425,03 g.mol $^{-1}$; ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm) : 7.45 (t, 1H, $J=8.1\text{Hz}$), 7.89 (d, 2H, $J=8,0\text{Hz}$), 8.20 (d, 1H, $J=7.8\text{Hz}$), 8.40 (s, 1H), 8.48 (dd, 1H, $J_1=7.8\text{Hz}$, $J_2=1.4\text{Hz}$)

III.8.15 : $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NO}_4$; MM = 281,27 g.mol $^{-1}$; ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) : δ (ppm) : 2.42 (s, 3H), 7.32 (s, 4H), 8.07 (d, 1H, $J=7,8\text{Hz}$), 8.54 (dd, 1H, $J_1=7.8\text{Hz}$, $J_2=1.4\text{Hz}$), 8.66 (sm, 1H)

III.8.16 : $C_{15}H_8N_2O_6$; MM = 312,24 g.mol⁻¹ ; ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm) : 7.84 (t, 1H, J=8.13Hz), 7.95 (d, 1H, J=8.13Hz), 8.10 (d, 1H, J=7.8Hz) 8.30 (dd, 1H, J₁=7.1Hz, J₂=2.3Hz), 8.31 (s, 1H), 8.39 (t, 1H, J=2.3Hz), 8.41 (dd, 1H, J₁=7.8Hz, J₂=1.1Hz)

III.8.17 : $C_{15}H_7Cl_2NO_4$; MM = 336,12 g.mol⁻¹ ; ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm) : 7.47 (d, 1H, J=8.5) (7.66 (d, 1H, J=1.8Hz), 7.69 (dd, 1H, J₁=8.3Hz, J₂=2.2Hz), 8.02-8.13 (m, 3H)

III.9.11 : $C_{15}H_{10}N_2O_5$; MM = 298,25 g.mol⁻¹ ; ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm) : 3.78 (s, 3H), 7.31 (dd, 2H, J₁=8.9Hz, J₂=2.2Hz), 7.38 (dd, 2H, J₁=8.9Hz, J₂=2.2Hz), 8.07 (t, 1H, J=7.8Hz), 8.19 (dd, 2H, J₁=7.8Hz, J₂=1.14Hz)

III.9.12 : $C_{16}H_{12}N_2O_4$; MM = 296,28 g.mol⁻¹ ; ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm) : 2.26 (s, 6H), 7.02 (s, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.76 (t, 1H, J=8.1Hz), 8.13 (d, 1H, J=7.8Hz), 8.20 (d, 1H, J=8.0Hz)

III.9.13 : $C_{14}H_6Cl_2N_2O_4$; MM = 337,11 g.mol⁻¹ ; ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm) : 6.54 (t, 1H, J=7.9Hz), 7.19 (d, 2H, J=8.0Hz), 8.17 (t, 1H, J=8.2Hz), 8.36 (d, 1H, J=7.6Hz), 8.47 (d, 1H, J=8.0Hz)

III.9.14 : $C_{14}H_6Br_2N_2O_4$; MM = 426,02 g.mol⁻¹ ; ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm) : 7.13 (t, 1H, J=8.0Hz), 7.68 (d, 2H, J=8.0Hz), 7.77 (t, 1H, J=8.0Hz), 8.12 (d, 1H, J=7.8Hz), 8.20 (d, 1H, J=8.2Hz)

III.9.15 : $C_{15}H_{10}N_2O_4$; MM = 282,26 g.mol⁻¹ ; ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm) : 2.34 (3H), 7.29 (dd, 4H, J₁=8.5Hz, J₂= 2.8Hz), 8.07 (t, 1H, J=7.8Hz), 8.21 (d, 1H, J=7.8Hz), 8.30 (d, 1H, J=7.8Hz)

III.9.16 : $C_{14}H_7N_3O_6$; MM = 313,23 g.mol⁻¹ ; ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm) : 7.62 (t, 1H, J=8.2Hz), 7.84 (t, 2H, J=8.0Hz), 7.95 (dd, 1H, J₁=7.9Hz, J₂=1.9Hz), 8.29 (dd, 1H, J₁=7.9Hz, J₂=1.0Hz), 8.37 (dd, 1H, J₁=8.2Hz, J₂=1.1Hz), 8.60 (t, 1H, J=2.1Hz)

III.10.11 : $C_{15}H_{10}N_2O_5$; MM = 298,25 g.mol⁻¹ ; ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm) : 3.79 (s, 3H), 7.06 (d, 2H, J=8.7Hz), 7.35 (d, 2H, J=8.9Hz), 8.17 (d, 1H, J=8.2Hz), 8.54 (d, 1H, J=1.8Hz), 8.55 (dd, 1H, J₁=8.1Hz, J₂=1.9Hz)

III.10.12 : $C_{16}H_{12}N_2O_4$; MM = 296,28 g.mol⁻¹ ; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm) : 7.22 (d, 2H, J=7.6Hz), 7.31 (t, 1H, J=7.7Hz), 8.24 (d, 1H, J=8.0Hz), 8.46 (d, 1H, J=1.8Hz), 8.69 (dd, 1H, J₁=8.1Hz, J₂=1.9Hz)

III.10.13 : $C_{14}H_6Cl_2N_2O_4$; MM = 337,11 g.mol⁻¹ ; ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm) : 7,65 (t, 1H, J = 8,24 Hz), 7,76 (d, 2H, J = 8,24 Hz), 8,34 (d, 1H, J = 8,01 Hz), 8,68 (d, 1H, J = 1,83 Hz), 8,75 (dd, 1H, J₁ = 8,01 Hz, J₂ = 1,83 Hz).

III.10.14 : $C_{14}H_6Br_2N_2O_4$; MM = 426,02 g.mol⁻¹ ; ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm) : 7,47 (t, 1H, J=8.1Hz), 7.91 (d, 2H, J=8.0Hz), 8.35 (d, 1H, J=8.2Hz), 8.49 (d, 1H, J=2.1Hz), 8.75 (dd, 1H, J₁=8.1Hz, J₂=1.9Hz)

III.10.15 : $C_{15}H_{10}N_2O_4$; MM = 282,26 g.mol⁻¹ ; ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm) : 2.34 (s, 3H), 7.31 (s, 4H), 8.17 (d, 1H, 8.2Hz), 8.54 (m, 1H), 8.64 (m, 1H)

III.10.16 : $C_{14}H_7N_3O_6$; MM = 313,23 g.mol⁻¹ ; ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm) : 7.86 (t, 1H, J=8.1Hz), 7.85 (t, 1H, J=8.0Hz), 8.24 (d, 1H, J=8.2Hz), 8.31 (m, 1H), 8.40 (t, 1H, J=2.1Hz), 8.60 (d, 1H, J=2.1Hz), 8.68 (dd, 1H, J₁=8.1 Hz, J₂=1.9Hz)

8.3 Détails expérimentaux de la détermination des structures cristallines

Tableau 8.1 : Structure de l'imine II.1.5

Structure	JD II.1.5
Formule chimique	C ₁₅ H ₁₅ NO ₃
Mr	257,29
Système cristallin, groupe d'espace	Orthorhombique, <i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Température (K)	293
a, b, c (Å)	5,5367 (3), 9,3147 (4), 25,4160 (13)
α, β, γ (°)	90, 90, 90
V (Å ³)	1310,77 (11)
Z	4
Type de radiation	Mo Kα
μ (mm ⁻¹)	0,09
Taille du cristal (mm)	0,40 × 0,15 × 0,08
Données de la collecte	
T _{min} , T _{max}	3,28, 27,99
N ^{bre} de réflexions mesurées, indépendantes, observées [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	4644, 2466, 1897
R _{int}	0,033
Affinement	
R[F ² > 2σ(F ²)], wR(F ²), S	0,041, 0,100, 1,03
N ^{bre} de réflexions	2466
N ^{bre} de paramètres	183
N ^{bre} de restraints	0
Traitement atomes H	mix
Δρ _{max} , /Δρ _{min} (e Å ⁻³)	0,10, -0,13

Tableau 8.2 : Structure de l'imine II.2.4

Structure	JD II.2.4
Formule chimique	C ₁₄ H ₁₃ N
Mr	195,25
Système cristallin, groupe d'espace	Orthorhombique, <i>P</i> ca2 ₁
Température (K)	150
a, b, c (Å)	14,3207 (9), 13,1639 (8), 5,9015 (3)
α, β, γ (°)	90, 90, 90
V (Å ³)	1112,53 (11)
Z	4
Type de radiation	Mo Kα
μ (mm ⁻¹)	0,07
Taille du cristal (mm)	0,54 × 0,20 × 0,05
Données de la collecte	
T _{min} , T _{max}	0,982, 0,996
N ^{bre} de réflexions mesurées, indépendantes, observées [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	4213, 1969, 1483
R _{int}	0,020
Affinement	
R[F ² > 2σ(F ²)], wR(F ²), S	0,037, 0,091, 1,07
N ^{bre} de réflexions	1969
N ^{bre} de paramètres	274
N ^{bre} de restraints	301
Traitement atomes H	Contraint
Δρ _{max} , /Δρ _{min} (e Å ⁻³)	0,08, -0,11

Tableau 8.3 : Structures du polymorphe I de l'imine II.3.5

Structure	JD II.3.5 Polymorphe I
Formule chimique	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₄
Mr	272,26
Système cristallin, groupe d'espace	Orthorhombique, <i>Pbca</i>
Température (K)	293(2)
a, b, c (Å)	12,8418(3), 7,5487(2), 26,4610(6)
α, β, γ (°)	90, 90, 90
V (Å ⁻³)	2565,10(11)
Z	8
Type de radiation	Cu Kα
μ (mm ⁻¹)	0,882
Taille du cristal (mm)	0,04/0,12/0,38
Données de la collecte	
T _{min} , T _{max}	0,733, 0,966
N ^{bre} de réflexions mesurées, indépendantes, observées [I > 2σ(I)]	6547, 2290, 1948
R _{int}	0,025
Affinement	
R[F ² > 2σ(F ²)], wR(F ²), S	0,0398, 0,1172, 1,05
N ^{bre} de réflexions	2290
N ^{bre} de paramètres	191
N ^{bre} de restraints	
Traitement atomes H	Mix
Δρ _{max} , /Δρ _{min} (e Å ⁻³)	0,18, -0,15

Tableau 8.4 : Structures du polymorphe II de l'imine II.3.5

Structure	JD II.3.5 Polymorphe II
Formule chimique	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₄
Mr	272,26
Système cristallin, groupe d'espace	Triclinique, <i>P</i> -1
Température (K)	293(2)
a, b, c (Å)	4,7895(3), 11,3446(10), 12,0610(9)
α, β, γ (°)	93,472(7), 100,357(6), 94,022(6)
V (Å ⁻³)	641,28(9)
Z	2
Type de radiation	Cu Kα
μ (mm ⁻¹)	0,882
Taille du cristal (mm)	0,04x0,05x0,50
Données de la collecte	
T _{min} , T _{max}	0,667, 0,966
N ^{bre} de réflexions mesurées, indépendantes, observées [I > 2σ(I)]	3990, 2242, 1863
R _{int}	0,022
Affinement	
R[F ² > 2σ(F ²)], wR(F ²), S	0,0414, 0,1270, 1,06
N ^{bre} de réflexions	2242
N ^{bre} de paramètres	186
N ^{bre} de restraints	
Traitement atomes H	Mix
Δρ _{max} , /Δρ _{min} (e Å ⁻³)	0,12, -0,16

Tableau 8.5 : Structure du complexe métallique **II.7.7Zn**

Structure	JD II.7.7Zn
Formule chimique	C ₂₀ H ₁₂ N ₄ O ₆ Zn·2(C ₂ H ₆ OS)
Mr	625,96
Système cristallin, groupe d'espace	Monoclinique, <i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>
Température (K)	295
a, b, c (Å)	28,8146(8), 11,8980(3), 8,3797(3)
α, β, γ (°)	90, 91,447(3), 90
V (Å ⁻³)	2672,61
Z	4
Type de radiation	Cu Kα
μ (mm ⁻¹)	3,22
Taille du cristal (mm)	0,46x0,21x0,02
Données de la collecte	
T _{min} , T _{max}	0,501, 0,951
N ^{bre} de réflexions mesurées, indépendantes, observées [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	13917, 4711, 3911
R _{int}	0,034
Affinement	
R[F ² > 2σ(F ²)], wR(F ²), S	0,062, 0,179, 1,12
N ^{bre} de réflexions	4711
N ^{bre} de paramètres	434
N ^{bre} de restreints	228
Traitement atomes H	Contraint
Δρ _{max} , /Δρ _{min} (e Å ⁻³)	0,67, -0,40

Tableau 8.6 : Structure de l'imide **III.1.2**

Structure	JD III.1.2
Formule chimique	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₂
Mr	240,26
Système cristallin, groupe d'espace	Orthorhombique, <i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Température (K)	293
a, b, c (Å)	6,2720(3), 12,8304(6), 15,0252(6)
α, β, γ (°)	90, 90, 90
V (Å ⁻³)	1209,11(9)
Z	4
Type de radiation	Mo Kα
μ (mm ⁻¹)	0,09
Taille du cristal (mm)	1,0x0,8x0,5
Données de la collecte	
T _{min} , T _{max}	0,917, 0,956
N ^{bre} de réflexions mesurées, indépendantes, observées [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	4460, 2144, 1789
R _{int}	0,036
Affinement	
R[F ² > 2σ(F ²)], wR(F ²), S	0,041, 0,097, 1,05
N ^{bre} de réflexions	2144
N ^{bre} de paramètres	163
N ^{bre} de restreints	
Traitement atomes H	Contraint
Δρ _{max} , /Δρ _{min} (e Å ⁻³)	0,11, -0,16

Tableau 8.7 : Structure de l'amide III.1.2o

Structure	JD III.1.2o
Formule chimique	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₃
Mr	258,27
Système cristallin, groupe d'espace	Monoclinique, <i>P2₁/n</i>
Température (K)	298
a, b, c (Å)	8,9037(6), 12,0034(10), 12,1047(8)
α, β, γ (°)	90, 92,357(6), 90
V (Å ⁻³)	1292,59(16)
Z	4
Type de radiation	Mo Kα
μ (mm ⁻¹)	0,78
Taille du cristal (mm)	0,13x0,07x0,05
Données de la collecte	
T _{min} , T _{max}	0,930, 0960
N ^{bre} de réflexions mesurées, indépendantes, observées [I > 2σ(I)]	5570, 2181, 1524
R _{int}	0,069
Affinement	
R[F ² > 2σ(F ²)], wR(F ²), S	0,060, 0,185, 1,02
N ^{bre} de réflexions	2011
N ^{bre} de paramètres	172
N ^{bre} de restreints	
Traitement atomes H	Contraint
Δρ _{max} , /Δρ _{min} (e Å ⁻³)	0,23, -23

Tableau 8.8 : Structure de l'imide III.8.2

Structure	JD III.8.2
Formule chimique	C ₁₉ H ₁₄ N ₂ O ₄
Mr	334,32
Système cristallin, groupe d'espace	Orthorhombique, <i>Pbca</i>
Température (K)	295
a, b, c (Å)	15,064 (2), 15,519 (2), 27,831 (5)
α, β, γ (°)	90, 90, 90
V (Å ⁻³)	6506,2 (17)
Z	16
Type de radiation	Mo Kα
μ (mm ⁻¹)	0,10
Taille du cristal (mm)	0,23 × 0,10 × 0,04
Données de la collecte	
T _{min} , T _{max}	0,884, 1,000
N ^{bre} de réflexions mesurées, indépendantes, observées [I > 2σ(I)]	18091, 2543, 1628
R _{int}	0,117
Affinement	
R[F ² > 2σ(F ²)], wR(F ²), S	0,054, 0,126, 1,05
N ^{bre} de réflexions	2543
N ^{bre} de paramètres	453
N ^{bre} de restreints	
Traitement atomes H	Contraint
Δρ _{max} , /Δρ _{min} (e Å ⁻³)	0,14, -0,15

Tableau 8.9 : Structure de l'imide **III.7.12**

Structure	JD III.7.12
Formule chimique	C ₁₆ H ₁₃ NO ₂
Mr	251,27
Système cristallin, groupe d'espace	Orthorhombique, <i>Pbca</i>
Température (K)	293
a, b, c (Å)	8,6446 (10), 19,6640 (12), 48,382 (4)
α, β, γ (°)	90, 90, 90
V (Å ⁻³)	8224,4 (13)
Z	24
Type de radiation	Mo Kα
μ (mm ⁻¹)	0,08
Taille du cristal (mm)	0,67x0x23x0,08
Données de la collecte	
T _{min} , T _{max}	0,918, 1,000
N ^{bre} de réflexions mesurées, indépendantes, observées [I > 2σ(I)]	24836, 5878, 2209
R _{int}	0,085
Affinement	
R[F ² > 2σ(F ²)], wR(F ²), S	0,073, 0,236, 1,02
N ^{bre} de réflexions	5878
N ^{bre} de paramètres	520
N ^{bre} de restraints	
Traitement atomes H	Contraint
Δρ _{max} , /Δρ _{min} (e Å ⁻³)	0,11, - 0,15

Tableau 8.10 : Structure de l'amide **III.7.13o**

Structure	JD III.7.13o
Formule chimique	C ₁₄ H ₉ Cl ₂ NO ₃
Mr	310,12
Système cristallin, groupe d'espace	Monoclinique, <i>P2₁/c</i>
Température (K)	293
a, b, c (Å)	12,1741 (3), 13,6554 (2), 8,3960 (2)
α, β, γ (°)	103,917 (2)
V (Å ⁻³)	1354,80 (5)
Z	4
Type de radiation	Cu Kα
μ (mm ⁻¹)	4,38
Taille du cristal (mm)	0,35x0,10x0,05
Données de la collecte	
T _{min} , T _{max}	0,310, 0,811
N ^{bre} de réflexions mesurées, indépendantes, observées [I > 2σ(I)]	7745, 2375, 2068
R _{int}	0,021
Affinement	
R[F ² > 2σ(F ²)], wR(F ²), S	0,042, 0,110, 1,02
N ^{bre} de réflexions	2375
N ^{bre} de paramètres	189
N ^{bre} de restraints	
Traitement atomes H	Mix
Δρ _{max} , /Δρ _{min} (e Å ⁻³)	0,54, -0,48

Tableau 8.11 : Structure de l'imide III.7.17

Structure	JD III.7.17
Formule chimique	C ₁₄ H ₇ Cl ₂ NO ₂
Mr	292,11
Système cristallin, groupe d'espace	Monoclinique, <i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>
Température (K)	293
a, b, c (Å)	12,6963 (11), 13,799 (2), 7,2418 (8)
α, β, γ (°)	90, 93,714 (9), 90
V (Å ⁻³)	1266,07
Z	4
Type de radiation	Mo Kα
μ (mm ⁻¹)	0,507
Taille du cristal (mm)	0,25x0,20x0,10
Données de la collecte	
T _{min} , T _{max}	0,884, 0,951
N ^{bre} de réflexions mesurées, indépendantes, observées [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	2090, 1497,
R _{int}	0,0409
Affinement	
R[F ² > 2σ(F ²)], wR(F ²), S	0,056, 0,1069, 1,089
N ^{bre} de réflexions	1497
N ^{bre} de paramètres	172
N ^{bre} de restreints	
Traitement atomes H	Mix
Δρ _{max} , /Δρ _{min} (e Å ⁻³)	0,15, -0,19

Tableau 8.12 : Structure du polymorphe I de l'amide III.7.17o

Structure	JD III.7.17o poly I
Formule chimique	C ₁₄ H ₉ Cl ₂ NO ₃
Mr	310,14
Système cristallin, groupe d'espace	Monoclinique, <i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>
Température (K)	293
a, b, c (Å)	23,140 (4), 3,9963 (8), 14,208 (2)
α, β, γ (°)	90, 92,641 (14), 90
V (Å ⁻³)	1312,5 (4)
Z	4
Type de radiation	Mo Kα
μ (mm ⁻¹)	0,50
Taille du cristal (mm)	0,50x0,04x0,02
Données de la collecte	
T _{min} , T _{max}	0,788, 0,990
N ^{bre} de réflexions mesurées, indépendantes, observées [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	6096, 2204, 1532
R _{int}	0,057
Affinement	
R[F ² > 2σ(F ²)], wR(F ²), S	0,053, 0,099, 1,08
N ^{bre} de réflexions	2204
N ^{bre} de paramètres	189
N ^{bre} de restreints	
Traitement atomes H	Mix
Δρ _{max} , /Δρ _{min} (e Å ⁻³)	0,21, -0,18

Tableau 8.13 : Structure du polymorphe II de l'amide III.7.17o

Structure	JD III.7.17o poly II
Formule chimique	C ₁₄ H ₉ Cl ₂ NO ₃
Mr	310,14
Système cristallin, groupe d'espace	Triclinique, <i>P</i> -1
Température (K)	293
a, b, c (Å)	8,1504 (6), 8,2761 (5), 10,3068 (6)
α , β , γ (°)	85,832 (5), 83,012 (5), 72,994 (6)
V (Å ⁻³)	659,39 (7)
Z	2
Type de radiation	Mo K α
μ (mm ⁻¹)	0,50
Taille du cristal (mm)	0,35x0,23x0,11
Données de la collecte	
T _{min} , T _{max}	0,845, 0,947
N ^{bre} de réflexions mesurées, indépendantes, observées [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	4782, 2324, 1994
R _{int}	0,024
Affinement	
R[F ² > 2 σ (F ²)], wR(F ²), S	0,037, 0,089, 1,06
N ^{bre} de réflexions	2324
N ^{bre} de paramètres	189
N ^{bre} de restraints	
Traitement atomes H	Mix
$\Delta\rho_{\max}$, $\Delta\rho_{\min}$ (e Å ⁻³)	0,20, -0,21

Tableau 8.14 : Structure de l'imide III.8.11

Structure	JD III.8.11
Formule chimique	C ₁₆ H ₁₁ NO ₅ ·CH ₄ O
Mr	329,30
Système cristallin, groupe d'espace	Triclinique, <i>P</i> -1
Température (K)	295
a, b, c (Å)	3,8924 (6), 8,1783 (18), 25,250 (3)
α , β , γ (°)	93,522 (14), 93,296 (11), 102,478 (16)
V (Å ⁻³)	781,3 (2)
Z	2
Type de radiation	Mo K α
μ (mm ⁻¹)	0,11
Taille du cristal (mm)	0,51 × 0,07 × 0,04
Données de la collecte	
T _{min} , T _{max}	0,854, 1,000
N ^{bre} de réflexions mesurées, indépendantes, observées [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	4539, 1894, 1175
R _{int}	0,066
Affinement	
R[F ² > 2 σ (F ²)], wR(F ²), S	0,113, 0,336, 1,15
N ^{bre} de réflexions	1894
N ^{bre} de paramètres	222
N ^{bre} de restraints	
Traitement atomes H	Contraint
$\Delta\rho_{\max}$, $\Delta\rho_{\min}$ (e Å ⁻³)	0,45, -0,33

Tableau 8.15 : Structure de l'imide **III.8.12** EtOAc

Structure	JD III.8.12 EtOAc
Formule chimique	C ₁₇ H ₁₃ NO ₄
Mr	295,28
Système cristallin, groupe d'espace	Triclinique, <i>P</i> -1
Température (K)	293
a, b, c (Å)	8,4040 (5), 11,693 (1), 15,240 (1)
α, β, γ (°)	97,881 (6), 93,354 (5), 96,810 (6)
V (Å ⁻³)	1468,73 (18)
Z	4
Type de radiation	Mo Kα
μ (mm ⁻¹)	0,10
Taille du cristal (mm)	0,45x0,19x0,11
Données de la collecte	
T _{min} , T _{max}	0,958, 0,990
N ^{bre} de réflexions mesurées, indépendantes, observées [I > 2σ(I)]	10179, 4188, 2204
R _{int}	0078
Affinement	
R[F ² > 2σ(F ²)], wR(F ²), S	0,071, 0,157, 1,01
N ^{bre} de réflexions	4188
N ^{bre} de paramètres	400
N ^{bre} de restreints	
Traitement atomes H	Contraint
Δρ _{max} , /Δρ _{min} (e Å ⁻³)	0,19, -0,21

Tableau 8.16 : Structure de l'imide **III.8.12** Toluène

Structure	JD III.8.12 Toluène
Formule chimique	4(C ₁₇ H ₁₃ NO ₄)·C ₇ H ₇
Mr	1272,26
Système cristallin, groupe d'espace	Triclinique, <i>P</i> -1
Température (K)	293
a, b, c (Å)	8,3591 (3), 10,4196 (7), 19,0455 (9)
α, β, γ (°)	88,407 (5), 88,481 (3), 76,340 (4)
V (Å ⁻³)	1610,95 (14)
Z	1
Type de radiation	Mo Kα
μ (mm ⁻¹)	0,09
Taille du cristal (mm)	0,57x0,37x0,07
Données de la collecte	
T _{min} , T _{max}	0,949, 0,994
N ^{bre} de réflexions mesurées, indépendantes, observées [I > 2σ(I)]	11980, 5663, 3983
R _{int}	0,024
Affinement	
R[F ² > 2σ(F ²)], wR(F ²), S	0,047, 0,125, 0,99
N ^{bre} de réflexions	5663
N ^{bre} de paramètres	438
N ^{bre} de restreints	
Traitement atomes H	Contraint
Δρ _{max} , /Δρ _{min} (e Å ⁻³)	0,16, -0,17

Tableau 8.17 : Structure de l'imide III.9.11

Structure	JD III.9.11
Formule chimique	C ₁₅ H ₁₀ N ₂ O ₅
Mr	298,25
Système cristallin, groupe d'espace	Monoclinique, <i>P</i> 2 ₁
Température (K)	295
a, b, c (Å)	3,8250 (9), 23,351 (4), 7,4500 (11)
α, β, γ (°)	90, 97,840 (17), 90
V (Å ⁻³)	659,2 (2)
Z	2
Type de radiation	Mo Kα
μ (mm ⁻¹)	0,12
Taille du cristal (mm)	0,45x0,07x0,03
Données de la collecte	
T _{min} , T _{max}	0,975, 0,997
N ^{bre} de réflexions mesurées, indépendantes, observées [I > 2σ(I)]	2517, 2517, 1573
R _{int}	-
Affinement	
R[F ² > 2σ(F ²)], wR(F ²), S	0,072, 0,192, 0,94
N ^{bre} de réflexions	2517
N ^{bre} de paramètres	200
N ^{bre} de restreints	1
Traitement atomes H	Contraint
Δρ _{max} , /Δρ _{min} (e Å ⁻³)	0,19, -0,20

Tableau 8.18 : Structure de l'imide III.9.13

Structure	JD III.9.13
Formule chimique	C ₁₄ H ₈ Br ₂ N ₂ O ₅
Mr	444,04
Système cristallin, groupe d'espace	Triclinique, <i>P</i> -1
Température (K)	293
a, b, c (Å)	9,188 (5), 13,284 (7), 14,477 (8)
α, β, γ (°)	68,21 (5), 81,24 (4), 75,69 (4)
V (Å ⁻³)	1586,2 (15)
Z	4
Type de radiation	Mo Kα
μ (mm ⁻¹)	5,14
Taille du cristal (mm)	0,38x0,06x0,04
Données de la collecte	
T _{min} , T _{max}	0,246, 0,821
N ^{bre} de réflexions mesurées, indépendantes, observées [I > 2σ(I)]	11937, 5562, 3222
R _{int}	0,052
Affinement	
R[F ² > 2σ(F ²)], wR(F ²), S	0,065, 0,137, 1,04
N ^{bre} de réflexions	5562
N ^{bre} de paramètres	415
N ^{bre} de restreints	
Traitement atomes H	Contraint
Δρ _{max} , /Δρ _{min} (e Å ⁻³)	0,89, -0,59

Tableau 8.19 : Structure de l'imide **III.10.14**

Structure	JD III.10.14
Formule chimique	C ₁₄ H ₆ Br ₂ N ₂ O ₄
Mr	426,02
Système cristallin, groupe d'espace	Monoclinique, <i>I</i> 2/ <i>a</i>
Température (K)	293
a, b, c (Å)	14,8231(9), 7,7177(6), 25,714(2)
α, β, γ (°)	90, 97,692(7), 90
V (Å ⁻³)	2915,2 (4)
Z	8
Type de radiation	Mo Kα
μ (mm ⁻¹)	5,58
Taille du cristal (mm)	0,60x0,25x0,08
Données de la collecte	
T _{min} , T _{max}	0,135, 0,664
N ^{bre} de réflexions mesurées, indépendantes, observées [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	6774, 2563, 1465
R _{int}	0,079
Affinement	
R[F ² > 2σ(F ²)], wR(F ²), S	0,049, 0,133, 0,96
N ^{bre} de réflexions	2563
N ^{bre} de paramètres	392
N ^{bre} de restreints	630
Traitement atomes H	Contraint
Δρ _{max} , /Δρ _{min} (e Å ⁻³)	0,36, -0,40

Tableau 8.20 : Structure de l'amide **III.10.14o**

Structure	JD III.10.14o
Formule chimique	C ₁₄ H ₇ Br ₂ N ₂ O ₅
Mr	443,03
Système cristallin, groupe d'espace	Monoclinique, <i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>
Température (K)	293
a, b, c (Å)	14,1198 (13), 4,8145 (5), 22,6838 (18)
α, β, γ (°)	90, 90,555 (9), 90
V (Å ⁻³)	1542,0 (2)
Z	4
Type de radiation	Mo Kα
μ (mm ⁻¹)	5,28
Taille du cristal (mm)	0,42x0,06x0,05
Données de la collecte	
T _{min} , T _{max}	0,215, 0,778
N ^{bre} de réflexions mesurées, indépendantes, observées [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	5475, 1859, 1264
R _{int}	0,073
Affinement	
R[F ² > 2σ(F ²)], wR(F ²), S	0,070, 0,174, 1,09
N ^{bre} de réflexions	1859
N ^{bre} de paramètres	208
N ^{bre} de restreints	
Traitement atomes H	Contraint
Δρ _{max} , /Δρ _{min} (e Å ⁻³)	0,46, -0,48

Tableau 8.21 : Structure du co-cristal III.10o.13

Structure	JD III.10o.13
Formule chimique	2(C ₈ H ₅ NO ₆)·C ₆ H ₅ Cl ₂ N
Mr	584,27
Système cristallin, groupe d'espace	Monoclinique, <i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>
Température (K)	150
a, b, c (Å)	9,2546 (4), 12,4306 (11), 20,8262 (12)
α, β, γ (°)	90, 96,959 (4), 90
V (Å ⁻³)	2378,2 (3)
Z	4
Type de radiation	Mo Kα
μ (mm ⁻¹)	0,35
Taille du cristal (mm)	0,50x0,30x0,19
Données de la collecte	
T _{min} , T _{max}	0,845, 0,937
N ^{bre} de réflexions mesurées, indépendantes, observées [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	10089, 4183, 3459
R _{int}	0,023
Affinement	
R[F ² > 2σ(F ²)], wR(F ²), S	0,036, 0,092, 1,06
N ^{bre} de réflexions	4183
N ^{bre} de paramètres	376
N ^{bre} de restreints	
Traitement atomes H	Mix
Δρ _{max} , /Δρ _{min} (e Å ⁻³)	0,25, -0,21

Tableau 8.22 : Structure du co-cristal III.10o.15

Structure	JD III.10o.15
Formule chimique	C ₈ H ₅ NO ₆ ·C ₇ H ₉ N
Mr	318,28
Système cristallin, groupe d'espace	Orthorhombique, <i>F</i> dd2
Température (K)	293
a, b, c (Å)	59,519 (2), 12,942 (5), 7,623 (2)
α, β, γ (°)	90, 90, 90
V (Å ⁻³)	5872 (3)
Z	16
Type de radiation	Mo Kα
μ (mm ⁻¹)	0,11
Taille du cristal (mm)	0,45x0,25x0,05
Données de la collecte	
T _{min} , T _{max}	0,951, 0,994
N ^{bre} de réflexions mesurées, indépendantes, observées [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	20263, 2560, 2335
R _{int}	0,052
Affinement	
R[F ² > 2σ(F ²)], wR(F ²), S	0,043, 0,101, 1,01
N ^{bre} de réflexions	2560
N ^{bre} de paramètres	217
N ^{bre} de restreints	2
Traitement atomes H	Mix
Δρ _{max} , /Δρ _{min} (e Å ⁻³)	0,26, -0,15

8.4 Etude *in situ* (BAM)

